

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ «УФИМСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 20, № 3 (117) Май-Июнь 2025 г.

Редакционная коллегия

Гл. редактор - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

Заместители главного редактора: проф. А.А.Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, акад. РАН, проф. В.Н.Павлов

Члены редакционной коллегии: проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев,
проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев,
проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов,
проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

Чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. А.Р.Асадуллин (Уфа); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф.
В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валиулов (Уфа); проф.
В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гареев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф.
В.Зельман (США); проф. И.Э.Юшин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишиков (Самара); проф.
Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. И.В.Клюшкин (Казань); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов
(Самара); проф. Л.С.Логотова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф.
Б.Ш.Минасов (Уфа); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор.
НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль
(Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); проф. О.В.Скороходкина (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф.
Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренков
(Волгоград); проф. Удо Обертале (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф.
А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков
(Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф.
А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**

Адрес редакции, издателя, типографии:
450008, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Телефон (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru
<http://mvb-bsmu.ru/>

Зав. редакцией -
Научный редактор -
Технический редактор -
Художественный редактор -
Корректор -
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко
доц. А.Н. Ишмухаметова
доц. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
доц. О.А. Майорова

Дата выхода: 11.06.2025
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 13,14
Заказ № 45
Тираж 500 экз.
12+
Цена 800 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017

Подписной индекс в каталоге «Почта России» ПМ433

ISSN 1999-6209

© Издательство "ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России", 2025

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид,
либо воспроизведена любым способом без предварительного согласия издателя

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH
OF THE RUSSIAN FEDERATION
HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT
UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 20, Number 3 (117), May-June, 2025

Editorial Board:

Editor-in-Chief – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

Associate Editors: Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, academician of the Russian Academy of Sciences

Editorial Director – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

Editorial Board Members: Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

Editorial Committee:

Prof. Yu.G.Alyayev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.R.Asadullin (Ufa); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmutdinova (Ufa); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. B.Sh.Minasov (Ufa); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. O.V.Skorohodkina (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutel'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chreshnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles
of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation**

Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.

Editorial Office:

3 Lenin str., Ufa 450008
Republic of Bashkortostan
Russian Federation
Tel.: (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru

Scientific Editor	Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova
Technical Editor	Assoc. Prof. I.M. Nasibullin
Art Editor	N.I. Rovneyko
Russian editing	N.A. Bragina
English editing	Assoc. Prof. O.A. Mayorova
http://mvb-bsmu.ru/	

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2025

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- И.О. Головкин, К.А. Алиев, Т.П. Макалиш,
Э.Р. Асанова, П.Е. Максимова, Е.Ю. Зяблицкая
**РОЛЬ ФАКТОРОВ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ
В РАЗВИТИИ РАКА ЯИЧНИКА И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ** 5
- В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев
**РОЛЬ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ С ICG В ОПРЕДЕ-
ЛЕНИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РОБОТИЗИРОВАННОЙ
ЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ** 13
- И.Г. Мустафин, Т.Е. Курманбаев, И.Ю. Коган, Е.Ю. Юпатов,
Р.М. Набиуллина, З.Р. Мухаметзянова, М.Д. Леонова
**ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА МИКРОВЕЗИКУЛ
ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ
С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ** 20
- Р.И. Малиевская, О.А. Малиевский, А.А. Ильина,
Д.Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова, И.Ю. Тарханова
**ВАЛИДАЦИЯ РАСЧЕТНОГО СПОСОБА ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА** 24
- О.А. Рычкова, Д.А. Сизов
**ОЦЕНКА ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ (ХЕМОКИНОВОГО
И ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО ЗВЕНЬЕВ) С ПОМОЩЬЮ РОС-
АНАЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ** 29
- А.А. Коновалова
**КОНЦЕНТРАЦИЯ БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ
ПОЧЕК: β 2-МИКРОГЛОБУЛИНА, ЦИСТАТИНА С И АЛЬБУ-
МИНА В МОЧЕ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКИМИ
ОЖОГАМИ КОЖИ** 33
- Л.А. Мхитарян, Г.Р. Зарипова,
Д.Г. Алексеев, А.В. Миннибаева, С.Р. Хабибуллина
**ОЦЕНКА СОСТАВА МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРА-
ТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ** 38
- Х. Мухамедов, С.В. Шкодкин, Т.С. Мухина,
Ю.Б. Идашкин, С.В. Чирков, А.В. Полищук
**ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО АБАКТЕРИАЛЬНОГО
ПРОСТАТИТА НА ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС
ПАЦИЕНТА** 41
- С.И. Найденова, Е.Д. Луцай, И.В. Астафьев, А.А. Григорьева
**ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА
И ГЛАЗНИЦЫ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА** 46
- I.O. Golovkin, K.A. Aliev, T.P. Makalish,
E.R. Asanova, P.E. Maksimova, E.Yu. Zyablitskaya
**THE ROLE OF TUMOR MICROENVIRONMENT FACTORS
IN THE DEVELOPMENT OF OVARIAN AND BREAST CANCER**
- V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev
**THE ROLE OF ICG-FLUORESCENT IMAGING OF LYMPH
NODES DURING ROBOT-ASSISTED RADICAL CYSTECTOMY
IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER**
- I.G. Mustafin, T.E. Kurmanbaev, I.Yu. Kogan, E.Yu. Yupatov,
R.M. Nabiullina, Z.R. Mukhametzyanova, M.D. Leonova
**PHENOTYPE FEATURES OF UMBILICAL CORD BLOOD
MICROVESICLES IN NEWBORNS FROM MOTHERS
WITH PREECLAMPSIA**
- R.I. Malievskaya, O.A. Malievskiy, A.A. Ilyina,
D.Sh. Avzaletdinova, T.V. Morugova, I.Yu. Tarkhanova
**VALIDATION OF A COMPUTATIONAL METHOD
FOR DETERMINING INSULIN RESISTANCE IN ADULT
PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS**
- O.A. Rychkova, D.A. Sizov
**EVALUATION OF IMMUNE DYSREGULATION
IN THE ANALYSIS OF CHEMOKINE AND INTERLEUKIN
LINKS IN PATIENTS WITH ARI USING A ROC CURVE**
- A.A. Konovalova
**CONCENTRATION OF BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY
INJURY: β 2-MICROGLOBULIN, CYSTATIN C AND ALBUMIN
IN URINE OF PATIENTS WITH THERMAL SKIN BURNS**
- L.A. Mkhitarian, G.R. Zaripova,
D.G. Alexeev, A.V. Minnibaeva, S.R. Khabibullina
**ASSESSMENT OF THE LARGE INTESTINE MICROBIOTA
COMPOSITION IN PATIENTS WITH CHRONIC
MYELOPROLIFERATIVE DISEASE (CMP)**
- Kh. Mukhamedov, S.V. Shkodkin, T.S. Mukhina,
Yu.B. Idashkin, S.V. Chirkov, A.V. Polishchuk
**EFFECTS OF THERAPY FOR CHRONIC ABACTERIAL
PROSTATITIS ON THE PSYCHOSOMATIC STATUS
OF THE PATIENT**
- S.I. Naydenova, E.D. Lutsai, I.V. Astafyev, A.A. Grigorieva
**ANATOMIC FEATURES OF THE EYEBALL AND ORBIT
IN HUMAN PRENATAL ONTOGENESIS**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- В.Н. Павлов, Р.А. Казихинуров, А.А. Казихинуров,
Б.И. Шамсов, А.Г. Вардикян, А.И. Хасанов, Д.И. Халилов
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ПРИ АУГМЕНТА-
ЦИОННОЙ УРЕТРОПЛАСТИКЕ** 51
- К.В. Данилко, Э.Ю. Ямансаров, В.А. Солнцев,
Р.В. Плотноцкий, С.В. Витковский, О.Б. Казакова
**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ОЛЕАНАНОВЫХ
ТРИТЕРПЕНОИДОВ НА МОНОЦИТЫ** 58
- Х. Мухамедов, С.В. Шкодкин, В.П. Бондарев, А.С. Шкодкина,
В.В. Бугаева, А.Ю. Великих, Д.С. Ткачева, Э. Натор
**ЭКСТРАКТ КАЛАНХОЭ ПЕРИСТОГО В ТЕРАПИИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ
ТАЗОВОЙ БОЛИ** 62
- К.А. Пупыкина, Е.Ф. Королева, Б.Р. Хамидуллин, Д.В. Юнусов
**ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА
ИЗ ТРАВЫ ЯРУТКИ ПОЛЕВОЙ (*THLASPI ARVENSE* L.)** 69
- С.Л. Аджирахметова, А.В. Ивченко, Э.Т. Оганесян
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО
СОСТАВА АМИНОКИСЛОТ ПОВИЛИКИ ПОЛЕВОЙ
(*CUSCUTA CAMPESTRIS* YUNCK.)** 72
- V.N. Pavlov, R.A. Kazikhinurov, A.A. Kazikhinurov,
B.I. Shamsov, A.G. Vardikyan, A.I. Khasanov, D.I. Khalilov
**EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE USE
OF STROMAL-VASCULAR FRACTION IN AUGMENTATION
URETHROPLASTY**
- K.V. Danilko, E.Yu. Yamansarov, V.A. Solntzev,
R.V. Plotnitskii, S.V. Vitkovskii, O.B. Kazakova
**EFFECT OF OLEANANE TRITERPENOID DERIVATIVES
ON MONOCYTES**
- Kh. Mukhamedov, S.V. Shkodkin, V.P. Bondarev, A.S. Shkodkina,
V.V. Bugaeva, A.Yu. Velikhik, D.S. Tkatcheva, E. Nator
**EXTRACT OF BRYOPHYLLUM PINNATUM
IN THE THERAPY OF EXPERIMENTAL
CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME**
- K.A. Pupykina, E.F. Koroleva, B.R. Khamidullin, D.V. Yunusov
**THE STUDY OF THE CONDITIONS FOR OBTAINING
THE EXTRACT FROM HERB OF *THLASPI ARVENSE* L.**
- S.L. Adzhiakhmetova, A.V. Ivchenko, E.T. Oganessian
**DETERMINATION OF THE QUALITATIVE AND QUANTI-
TATIVE COMPOSITION OF AMINO ACIDS IN *CUSCUTA
CAMPESTRIS* YUNCK.**

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- | | | |
|--|-----------|--|
| <p>И.С. Зайдуллин, Ш.Р. Кузбеков, Л.Х. Мурова
 ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СТРУКТУРА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН</p> | <p>77</p> | <p>I.S. Zaydullin, Sh.R. Kuzbekov, L.Kh. Murova
 OPHTHALMOLOGICAL MORBIDITY AND THE STRUCTURE OF SPECIALIZED INPATIENT CARE FOR CHILDREN IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN</p> |
| <p>А.Ф. Габдрахманова, А.А. Ишбаева
 СТРУКТУРА ВНУТРИГЛАЗНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ</p> | <p>81</p> | <p>A.F. Gabdrakhmanova, A.A. Ishbaeva
 STRUCTURE OF INTRAOCULAR NEOPLASMS AND COMPLEX CLINICAL CASES OF UVEAL MELANOMA</p> |
| <p>Р.Р. Тавабилов, А.Я. Валиулина, Н.А. Абрашина
 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА</p> | <p>84</p> | <p>R.R. Tavabilov, A.Ya. Valiulina, N.A. Abrashina
 A CLINICAL CASE OF SEVERE COVID-19 IN AN INFANT</p> |
| <p>Ю.И. Бровко, С.А. Исламов, В.М. Тимербулатов, В.В. Викторов, Ю.В. Гриценко, А.И. Спинко, В.У. Сатаев
 КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ С НЕРАЗОРВАВШИМИСЯ БОЕПРИПАСАМИ, ОБНАРУЖЕННЫМИ ВНУТРИ ТЕЛА РАНЕНЫХ, В ПРАКТИКЕ ВЫЕЗДНОГО ВОЕННОГО ГОСПИТАЛЯ</p> | <p>89</p> | <p>Yu.I. Brovko, S.A. Islamov, V.M. Timerbulatov, V.V. Viktorov, Yu.V. Gritsenko, A.I. Spinko, V.U. Sataev
 CLINICAL SITUATIONS INVOLVING UNEXPLODED ORDNANCE FOUND INSIDE THE BODIES OF WOUNDED INDIVIDUALS IN THE PRACTICE OF A FIELD MILITARY HOSPITAL</p> |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | | |
|--|------------|---|
| <p>В.Н. Павлов, В.А. Воробьев, В.А. Ананьев
 ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРОСТАГЛАНДИНА E1 В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ</p> | <p>94</p> | <p>V.N. Pavlov, V.A. Vorobyov, V.A. Ananiev
 THE USE OF PROSTAGLANDIN E1 IN THE TREATMENT OF PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES</p> |
| <p>В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, Т.Р. Хамидуллин, Р.И. Тавабилов, В.В. Арсланов
 РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ВЫЗОВЫ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ</p> | <p>101</p> | <p>V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, T.R. Khamidullin, R.I. Tavabilov, V.V. Arslanov
 BLADDER CANCER: CURRENT CHALLENGES AND PROSPECTS FOR PERSONALIZED THERAPY</p> |

НЕКРОЛОГ

- | | |
|---|------------|
| <p>ВЛАДИМИР ДМИТРИЕВИЧ ЗАХАРЧЕНКО</p> | <p>109</p> |
| <p>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</p> | <p>111</p> |

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-006.6

© Коллектив авторов, 2025

И.О. Головкин¹, К.А. Алиев¹, Т.П. Макалиш¹,
Э.Р. Асанова¹, П.Е. Максимова^{1,2}, Е.Ю. Зяблицкая¹

РОЛЬ ФАКТОРОВ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В РАЗВИТИИ РАКА ЯИЧНИКА И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт
им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург

Злокачественные новообразования молочной железы и органов женской репродуктивной системы остаются одной из ведущих причин смертности среди женщин, что связано с поздней диагностикой и ограниченной эффективностью стандартных методов лечения. Современные исследования сосредоточены на изучении молекулярных механизмов прогрессирования заболевания, включая ангиогенез.

Цель. Изучить степень экспрессии факторов ангиогенеза, гипоксии и матриксных металлопротеиназ при местнораспространенном резистентном раке яичников и молочной железы.

Материал и методы. Исследование проводили на образцах тканей пациенток с серозной аденокарциномой яичника II–III стадий или протоковой карциномой молочной железы. Методом иммуногистохимии определяли экспрессию VEGF, ANG2, HIF-1a и MMP12. Данные анализировали с использованием критерия Манна–Уитни и корреляционного анализа Пирсона.

Результаты. Нами было отмечено достоверное повышение экспрессии VEGF, ANG2 и HIF-1a в опухолевых и окружающих тканях, а также снижение экспрессии MMP12 в эндотелии сосудов. Это свидетельствует о значительной роли ангиогенеза в прогрессировании заболевания и возможности его использования в качестве терапевтической мишени.

Ключевые слова: рак яичника, рак молочной железы, резистентность, микроокружение, ангиогенез.

I.O. Golovkin, K.A. Aliev, T.P. Makalish,
E.R. Asanova, P.E. Maksimova, E.Yu. Zyablitskaya

THE ROLE OF TUMOR MICROENVIRONMENT FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF OVARIAN AND BREAST CANCER

Malignant diseases of the female reproductive system remain one of the leading causes of death among women due to late diagnosis and limited effectiveness of standard treatment methods. Current studies focus on the molecular mechanisms of disease progression, including angiogenesis.

The aim of this study was to investigate the expression of angiogenesis, hypoxia, and matrix metalloproteinase factors in locally advanced resistant ovarian cancer and breast cancer.

Material and methods. The study was conducted on tissue samples from patients with serous ovarian adenocarcinoma (stages II–III) or ductal breast carcinoma. Immunohistochemistry was used to assess the expression of VEGF, ANG2, HIF-1a, and MMP12. Data were analyzed using the Mann-Whitney U test and Pearson correlation analysis.

Results. We have noted a significant increase in the expression of VEGF, ANG2 and HIF-1a in tumor and surrounding tissues, as well as a decrease in the expression of MMP12 in the vascular endothelium. This indicates a significant role of angiogenesis in the progression of the disease and the possibility of its use as a therapeutic target.

Key words: ovarian cancer, breast cancer, resistance, microenvironment, angiogenesis.

Злокачественные опухоли молочной железы и органов женской репродуктивной системы остаются одной из ведущих причин смертности среди женщин, что связано с усилением эффекта факторов, способствующих развитию (накопление популяционной мутационной нагрузки; биологических, физических и химических онкогенов во внешней среде), биологией репродукции человека (прерывание беременности, малое количество детей, отказ от грудного вскармливания), а также с поздней диагностикой и ограниченной эффективностью стандартных методов лечения. Рак молочной железы и яичника чрезвычайно распространены среди женской популяции в России. В большинстве

случаев заболевание выявляется на поздних стадиях, что значительно осложняет терапию и ухудшает прогноз для пациенток [1]. Несмотря на относительную эффективность химиотерапии, у 70% пациенток развиваются рецидивы [2].

Одним из ключевых факторов прогрессирования опухоли и её метастазирования является ангиогенез – процесс образования новых кровеносных сосудов, обеспечивающих опухоль необходимыми питательными веществами и кислородом [3]. В нормальных условиях ангиогенез играет важную роль в физиологических процессах, таких как заживление ран и эмбриональное развитие. Однако при злокачественных новообразова-

ниях он способствует росту опухоли и её распространению по организму. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является одним из основных регуляторов ангиогенеза и играет важную роль в развитии рака яичников. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) связывается со специфическими рецепторами (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) на эндотелиальных клетках, инициируя каскад реакций, способствующих пролиферации, миграции и выживанию клеток сосудистого русла [4]. Помимо VEGF, важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса и ангиогенезе играют металлопротеиназы (MMPs), которые способствуют деградации базальной мембраны и миграции эндотелиальных клеток, тем самым усиливая формирование новых сосудов [5].

В связи с этим изучение особенностей ангиогенеза рака яичника для выявления новых точек приложения ингибиторов ангиогенеза является актуальным направлением. Однако существующие проблемы, такие как устойчивость к терапии и развитие альтернативных путей ангиогенеза, свидетельствуют о недостаточной изученности данного метода и представляют значительные сложности в клинической практике [6]. Полученные нами данные могут не только расширить понимание механизмов прогрессирования опухоли, но и способствовать разработке нового подхода к персонализированной терапии пациенток с раком яичников.

Цель исследования – изучить экспрессию факторов ангиогенеза, гипоксии и матриксных металлопротеиназ при местнораспространенном резистентном раке яичников и раке молочной железы.

Материал и методы

Исследование проведено на выборке пациенток ГБУЗ «КРОКД им. В.М. Ефетова» (г. Симферополь). Критериями включения служили гистологически подтвержденный рак яичника (серозные аденокарциномы II-III стадий) или протоковая карцинома молочной железы, возраст от 27 до 66 лет.

Контрольную группу для каждой нозологии составили 10 женщин, прооперированных по поводу неопухолевой патологии.

Были отобраны парафиновые блоки, содержащие не менее 50% опухолевой и не менее 30% прилежащей здоровой ткани. Из отобранных блоков изготавливали серийные срезы толщиной 4 мкм, помещали их на высокоадгезивные стекла и окрашивали методом иммуногистохимии. Окрашивание производили в автоматическом иммуногисто-

стейнере Bond-MAX (Leica Microsystems GmbH, Германия) с системой детекции Bond Polymer Refine Detection System. Использовали концентрированные первичные антитела к эндотелиальному сосудистому фактору роста (VEGF, клон RB-9031-P1, Thermo Scientific, США, разведение 1:100), ангиопоэтин 2 (ANGP2, клон 8452, Abcam, США, разведение 1:100), к фактору гипоксии (HIF1a, клон EP118, Epitomics, США, разведение 1:100), металлопротеиназе 12 (MMP12, клон 137443, Abcam, США, разведение 1:500). Окрашивание производили по протоколу, рекомендованному производителем антител.

Полученные гистопрепараты сканировали на сканере Aperio CS2 (Leica Biosystems GmbH, Германия) с увеличением в 20х. Изображения оценивали с помощью ПО Aperio Image Scope. В ткани опухоли (отдельно в эпителиоцитах и клетках стромы, эндотелии сосудов) и прилежащей здоровой ткани подсчитывали численность клеток в поле зрения, имеющих позитивное окрашивание. Оценивали не менее 5 полей зрения в каждом препарате. Полученные числовые данные обрабатывали статистически в программе Statistica 10.0. Методами описательной статистики определяли нормальность распределения, вычисляли медиану. Разброс данных оценивали квартилями с 1 по 3. Для выявления различий между группами пользовались U-критерием Манна-Уитни при вероятности ошибки не более 0,05. Также использовали корреляционный анализ Пирсона для выявления связей (их силы и направленности) между степенью экспрессии различных маркеров.

Исследование проведено на базе центра коллективного пользования оборудованием «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», получено разрешение локальной этической комиссии (протокол № 7 от 23 июня 2023 года).

Исследование проведено в рамках Государственного задания FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии».

Результаты и обсуждение

Интенсивность экспрессии эпителиального сосудистого фактора роста у пациенток с раком яичника практически не отличается между группами и компартментами опухоли, однако существенно различалась по числу экспрессирующих клеток (таблица). В строме, окружающей опухоль ткани, число положительных на VEGF клеток было почти

в два раза выше контроля, но не имело статистической достоверности. В ткани собственно опухоли их число было еще немного выше. При этом эндотелиоциты сосудов у пациенток с раком яичников демонстрировали снижение экспрессии VEGF (рис. 1). В тканях молочной железы наблюдалась обратная тенденция со снижением числа окрашенных VEGF клеток не только в эндотелии сосудов, но и в клетках стромы, и в опухолевых клетках. Наблюдалось также снижение интенсивности окрашивания (таблица, рис. 2).

Экспрессия ангиопоэтина-2 в эпителии опухоли и окружающих ее тканей при раке яичников (РЯ) оказалась в два раза выше по

численности клеток, чем в группе контроля, что, однако, также не имело статистической достоверности. В строме же наблюдается увеличение числа экспрессирующих ANG2-клеток как в самой опухоли, так и в прилежащих тканях. В строме опухоли экспрессия выражена сильнее. Характерно также снижение экспрессии в эндотелиоцитах сосудов окружающей опухоль ткани. При раке молочной железы наблюдается аналогичная картина по достоверному увеличению числа позитивных клеток как в строме опухоли, так и в прилежащей сохранный ткани, однако в отличие от рака яичника эндотелий сосудов остается ANG2 позитивным.

Таблица
Экспрессия маркеров ангиогенеза, гипоксии и матричной металлопротеиназы 12 в опухоли и окружающих тканях (Me[Q1;Q3])

Исследуемый маркер и способ его оценки	Группа контроля	Группа с РЯ	p-value	Группа контроля	Группа с РМЖ	p-value
VEGF количество клеток в строме опухоли, в поле зрения	0,0	7,0 [3,0;11,0]	0,001	0,0	15,0 [2,0;79,0]	0,001
VEGF количество эндотелиоцитов в сосудах опухоли, в поле зрения	0,0	3,5 [1,0;6,0]	0,001	0,0	2,0 [0,0;4,0]	0,001
VEGF количество клеток в строме здоровой ткани, в поле зрения	3,5 [3,0;5,0]	6,0 [4,0;8,0]	-	17,5 [12;19]	12,0 [5,0;19,0]	0,044
VEGF количество эндотелиоцитов в сосудах здоровой ткани, в поле зрения	4,5 [4,0;10,0]	3,0 [2,0;5,0]	0,034	5,0 [1,0;9,0]	1,0 [0,0;7,0]	0,001
ANGP2 количество клеток в строме опухоли, в поле зрения	0,0	6,0 [2,0;12,0]	0,001	0,0	31,0 [9,0;45,0]	0,001
ANGP2 количество эндотелиоцитов в сосудах опухоли, в поле зрения	0,0	7,5 [0,0;11,0]	0,001	0,0	13 [2,0;30,0]	0,001
ANGP2 количество клеток в строме здоровой ткани, в поле зрения	2,5 [2,0;7,0]	3,0 [1,0;5,0]	-	34,0 [26,0;40,0]	38,0 [22,0;49,0]	-
ANGP2 количество эндотелиоцитов в сосудах здоровой ткани, в поле зрения	8,5 [3,0;13,0]	2,5 [0,0;6,0]	0,025	3,0 [2,0;4,0]	20,5 [11,0;35,0]	0,001
HIF-1 количество эпителиоцитов в опухоли	0,0	1,0 [0,0;3,0]	0,003	0,0	1,12 [0,00;3,75]	0,033
HIF-1 количество в строме опухоли	0,0	3,0 [2,0;4,0]	0,001	0,0	2,00 [1,00; 4,00]	0,048
HIF-1 количество эпителиоцитов в здоровой ткани	0,0	0,0 [0,0;1,0]	0,048	0,00 [0,00;1,75]	0,00	-
HIF-1 количество в строме здоровой ткани	1,0 [0,0;2,0]	2,0 [1,0;4,0]	-	7,50 [3,25;15,25]	2,00 [0,00; 3,00]	0,009
MMP12 количество клеток в строме опухоли, в поле зрения	0,0	6,5 [2,0;14,0]	0,001	0,0	17,5 [6,0;69,0]	0,001
MMP12 количество эндотелиоцитов в сосудах опухоли, в поле зрения	0,0	3,0 [0,0;10,0]	0,003	0,0	5,5 [1,0;18,0]	0,001
MMP12 количество клеток в строме здоровой ткани, в поле зрения	3,0 [2,0;7,0]	3,0 [1,0;5,0]	-	12,5 [10,0;8,0]	32,0 [1,0;48,0]	0,001
MMP12 количество эндотелиоцитов в сосудах здоровой ткани, в поле зрения	19,5 [16,0;29,0]	5,0 [0,0;15,0]	0,001	26,5 [22,0;30,0]	25,5 [0,0;29,0]	-

Повышение экспрессии факторов ангиогенеза коррелирует с ростом экспрессии фактора гипоксии ($r=0,46$ в строме опухоли при раке яичника и $r=0,34$ при раке молочной железы). При раке яичника достоверно повышается в эпителии и строме ткани, окружаю-

щей опухоль. Собственно ткань опухоли также экспрессирует данный маркер, данный показатель выше в строме, чем в эпителии. При раке молочной железы число позитивных на HIF-1a клеток в строме больше, чем в эпителии опухоли, однако данный показатель не-

сколько ниже, чем у пациенток контрольной группы.

Имеются отличия в экспрессии маркеров перестройки внеклеточного матрикса между группами контроля и резистентного рака яичников. По количеству экспрессирующих MMP12 эндотелиоцитов окружающей

опухоль ткани число клеток в группе с раком в 4 раза меньше. При раке молочной железы наблюдается обратная картина, при которой почти в три раза увеличивается число экспрессирующих MMP12 клеток стромы, окружающей опухоль ткани. В самой опухоли их число также увеличивается, но менее значимо.

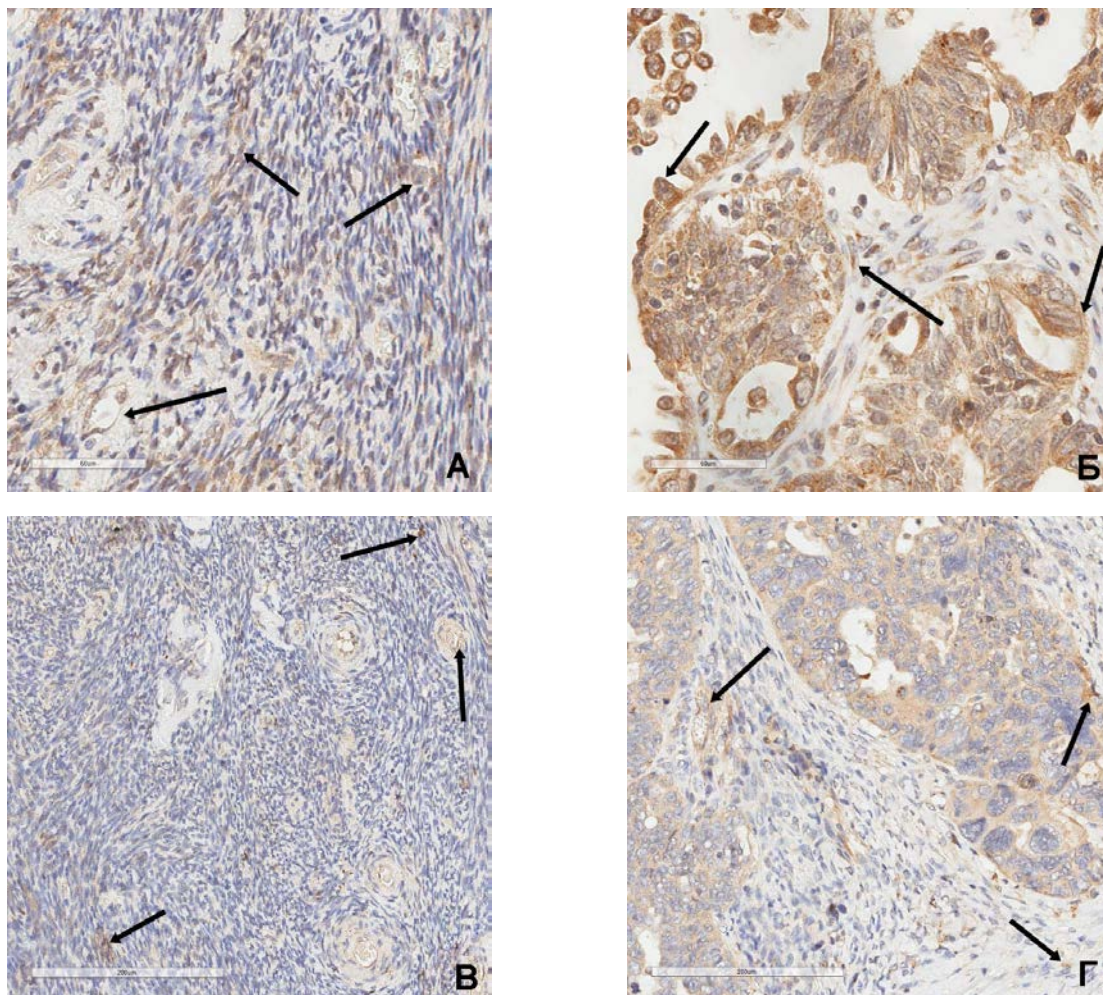


Рис. 1. Экспрессия маркеров ангиогенеза в ткани яичника. Иммуногистохимическая реакция с антителами к VEGF (А, Б), об. 40х и ANG2 (В, Г), об. 20х. Система детекции Bond Polymer Refine Detection System. Слева – группа контроля, справа – группа с раком яичника (ткань опухоли). Стрелками указаны позитивно окрашенные клетки

Неоваскуляризация считается важным механизмом роста и прогрессирования опухоли [7]. При активном росте опухолевой ткани расстояние между имеющимися сосудами и новыми клетками быстро увеличивается, препятствуя адекватному обмену веществ. Для раковых клеток характерен их переход к анаэробному гликолизу [8]. В результате клетки опухоли начинают экспрессировать фактор гипоксии, что было продемонстрировано в нашем исследовании. Этот фактор является мощным стимулом для неоангиогенеза. В результате увеличения экспрессии сосудистого фактора роста, а также ангиопоэтина 1 у сосудов ткани нарушается стабильность стенок, теряется связь перicyтов с сосудом, в результате этого активируется разрастание сосуда в

ткани опухоли. При этом строение сосудистых стенок часто является неполноценным, сосуды остаются фенестрированными, что способствует, с одной стороны, проникновению в ткань опухоли иммунокомпетентных клеток, а с другой – вазогенному метастазированию опухоли.

Ангиогенез регулируется различными проангиогенными и антиангиогенными факторами [3]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной драйвер ангиогенеза во многих солидных опухолях, связывается с рецепторами VEGF (VEGFR, включая VEGFR-1/2/3) на целевых клетках и запускает сигнальный путь с использованием внутриклеточных тирозинкиназ [4]. Многие исследования показали, что при раке яичников

сигнализация VEGF сильно активирована и тесно связана со степенью злокачественности опухоли и плохим прогнозом [9,10]. Мы также наблюдали рост фактора гипоксии и ангиогенеза в ткани опухоли. При этом следует отметить аналогичные, но часто менее выраженные изменения в ткани, прилежащей к опухолевой. Таким образом формируется благоприятная ниша, подготавливается поле

для прогрессии опухоли. Кроме того, определение уровня экспрессии факторов сосудистого роста также может служить предиктором плохого прогноза и риска метастазирования. Применение терапии, блокирующей неоангиогенез, позволит не только ухудшить трофику опухоли, но и существенно затормозить ее местное распространение и метастазирование.

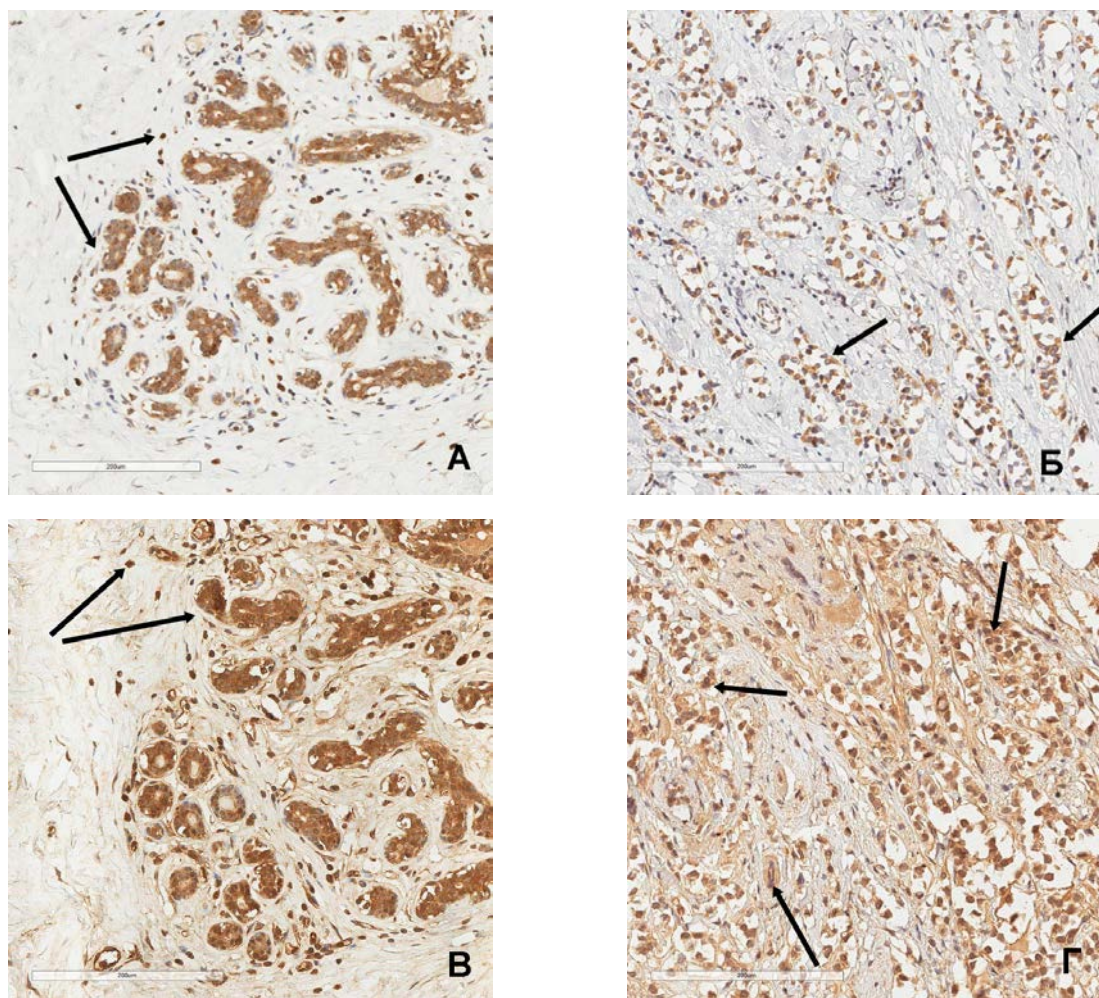


Рис. 2. Экспрессия маркеров ангиогенеза в ткани молочной железы. Иммуногистохимическая реакция с антителами к VEGF (А, Б) и ANG2 (В, Г), об. 20х. Система детекции Bond Polymer Refine Detection System. Слева – группа контроля, справа – группа с раком молочной железы (ткань опухоли). Стрелками указаны позитивно окрашенные клетки

В настоящее время уже существуют антиангиогенные препараты, применяемые у пациенток с рефрактерным и платинорезистентным раком яичников, например бевацизумаб, блокирующий действие VEGF-A на эндотелиальные клетки [1,6]. Однако было доказано, что этот препарат улучшает медианную выживаемость без прогрессии на 2-4 месяца [11]. Таким образом, необходимо определить прогностические биомаркеры для достижения более высоких терапевтических ответов на бевацизумаб отдельно или в сочетании с другими препаратами для улучшения клинических результатов антиангиогенной

терапии у пациентов с раком яичников. Существует ряд других препаратов, направленных на блокирование действия ангиогенеза опухоли. Требананиб – ингибитор ангиогенеза, не связанный с VEGF-сигналингом. Он блокирует Ang1/2, предотвращая их взаимодействие с рецептором Tie-2, что приводит к подавлению ангиогенеза. В сочетании с паклитакселом он улучшает выживаемость без прогрессирования заболевания пациентов с рецидивирующим раком яичников [12]. Цедираниб, – ингибитор тирозинкиназы VEGFR (VEGFR1-3), не эффективен при многих видах рака и имеет повышенную токсичность

(диарея, нейтропения, гипертония и изменения голоса) [13]. В связи с этим, несмотря на доказанную роль ангиогенеза в прогрессировании рака яичников, но не утешающие результаты применения ингибиторов ангиогенеза, стоит предположить, что возможным механизмом, лежащим в основе резистентности к антиангиогенным препаратам, может быть активация альтернативных путей неоваскуляризации опухоли [14].

Maniotis A. J. и соавт. впервые описали васкулогенную мимикрию (ВМ) – образование сосудистоподобных каналов опухолевыми клетками, не зависящее от ангиогенеза, находящуюся в высокоагрессивных увеальных меланоммах [15]. С тех пор ВМ была обнаружена во многих агрессивных типах опухолей, таких как рак яичников, рак молочной железы и глиома [14]. Мимикрия представляет собой формирование сети, снабжающей опухолевые клетки питательными веществами и кислородом, причем сосуды при ВМ выстланы не эндотелиальными клетками, а самими опухолевыми клетками, что подтверждает существование альтернативных путей васкуляризации опухоли [14]. Опухолевые клетки, участвующие в ВМ, экспрессируют маркеры, ассоциированные с эндотелиальными клетками, эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) и раковыми стволовыми клетками (РСК), что способствует формированию сосудистой сети опухоли [14].

Помимо роста фактора эндотелия сосудов, нами также было выявлено достоверное увеличение числа клеток, экспрессирующих MMP12, в строме опухоли по сравнению с контрольной группой. Этот результат согласуется с литературными данными, согласно которым металлопротеиназы играют ключевую роль в ремоделировании внеклеточного матрикса, способствуя прогрессированию и метастазированию рака яичников [5]. Было показано, что протеолитические механизмы повышают способность клеток рака яичников мигрировать и прикрепляться к вторичным участкам, что обеспечивает эффективное метастазирование. Так, MMP-2 и MMP-9 обнаруживаются в асцитной жидкости у пациенток с раком яичников и способствуют инвазии раковых клеток посредством деградации коллагена типа IV [16]. Исследования также подтверждают, что металлопротеиназы могут способствовать ангиогенезу за счет активации VEGF-зависимых сигнальных путей [5]. В частности, сверхэкспрессия MT1-MMP может стимулировать увеличение продукции VEGF и

ангиогенеза в моделях глиобластомы и карциномы молочной железы [17]. Также MMP-2 и MMP-9 способствуют образованию капиллярных структур, что делает их потенциальными мишенями для терапии [18]. Однако роль всех металлопротеиназ, а также их взаимосвязь с развитием рака яичников до сих пор остаются не до конца изученными. В связи с этим, наряду с ингибиторами ангиогенеза, перспективным направлением является применение препаратов, ингибирующих действие металлопротеиназ. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения ингибиторов MMP как перспективного терапевтического направления.

Сравнивая результаты исследования с данными полученными нами ранее при изучении рака молочной железы [19], можно отметить ряд закономерностей в механизмах опухолевой васкуляризации и гипоксического ответа. Оба исследования подтверждают ведущую роль ангиогенеза в прогрессировании злокачественных опухолей, а также значимость микроокружения опухоли в формировании резистентности к терапии. Выявленные различия в экспрессии ключевых факторов ангиогенеза и гипоксии указывают на особенности адаптации опухолевых клеток к гипоксическим условиям и на возможные различия в ответе на терапию. Проведенное сравнение позволяет глубже понять универсальные и специфические механизмы ангиогенеза в опухолях разного гистогенеза, что открывает перспективы для разработки более эффективных стратегий лечения. В обоих случаях выявлено повышение экспрессии VEGF, что коррелирует с увеличением факторов гипоксии (HIF-1 α) в опухолевой ткани. Это подтверждает универсальный механизм активации ангиогенеза в ответ на гипоксическое состояние, возникающее в злокачественных новообразованиях. Оба исследования подтверждают, что микроокружение опухоли играет ключевую роль в формировании устойчивости к терапии. В частности, в исследовании рака яичников показано, что высокая экспрессия ангиогенных факторов в опухолевой строме способствует развитию резистентности к химиотерапии. Аналогичные данные получены в исследовании протоковой карциномы молочной железы у группы пациенток, прошедших курсы химиотерапии. Отмечено значительное повышение уровня факторов гипоксии и ангиогенеза, свидетельствующее о формировании устойчивых к лечению опухолевых клеток. Несмотря на схожие механизмы ангиогенеза, в обоих иссле-

дованиях наблюдаются определенные различия. В исследовании рака яичников отмечено снижение экспрессии VEGF в эндотелиальных клетках сосудов опухоли, что может указывать на истощение сосудистого русла вследствие длительной гипоксии. В то же время в исследовании рака молочной железы экспрессия VEGF в эндотелии сохранялась на высоком уровне, особенно в опухолевой строме после проведенной химиотерапии. Это может свидетельствовать о различиях в васкуляризации опухолей разного гистогенеза и их ответе на терапию. Другим важным различием является локализация факторов гипоксии. В исследовании рака яичников наблюдается повышенная экспрессия HIF-1 α как в эпителиальных клетках опухоли, так и в окружающей строме. В исследовании рака молочной железы выявлено перераспределение HIF-1 α в ядерные структуры клеток микроокружения, особенно после химиотерапии. Это может указывать на разные механизмы адаптации опухолей к гипоксическому стрессу и дальнейшее развитие резистентных к лечению клонов.

Оба исследования подтверждают ключевую роль ангиогенеза и гипоксии в прогрессировании злокачественных опухолей, а также в формировании устойчивости к терапии. Несмотря на различия в деталях механизмов васкуляризации и локализации факторов гипоксии, общие закономерности указывают на необходимость комплексного подхода к лечению с учетом микроокружения опухоли. Применение ингибиторов ангиогенеза

неза может быть перспективным направлением в терапии обеих опухолевых локализаций, однако дальнейшие исследования необходимы для выявления дополнительных мишеней, способных повысить эффективность лечения и преодолеть резистентность к терапии.

Выводы

Таким образом, ангиогенез играет ключевую роль в прогрессии резистентного рака яичников и молочной железы, создавая условия для роста опухоли и её распространения. Полученные данные демонстрируют, что экспрессия факторов ангиогенеза и гипоксии значимо повышена не только в опухолевой ткани, но и в окружающем микроокружении, формируя благоприятную нишу для дальнейшего прогрессирования заболевания. Это подтверждает, что опухоль активно модифицирует свою среду, создавая условия для неоваскуляризации и потенциального метастазирования.

Актуальность антиангиогенной терапии при раке яичников и молочной железы очевидна, однако остаются нерешёнными вопросы об устойчивости к существующим препаратам и развитии альтернативных механизмов васкуляризации. В этом контексте дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск новых терапевтических мишеней и стратегий комбинированного воздействия препаратов, оказывающих влияние как на ангиогенез, так и на активность металлопротеиназ, что может способствовать более эффективной терапии злокачественных новообразований.

Сведения об авторах статьи:

Головкин Илья Олегович – м.н.с. Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: golovkin.io.1996@gmail.com.

Алиев Казим Алиевич – к.м.н., доцент кафедры онкологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: k8929199@gmail.com.

Макашиш Татьяна Павловна – к.б.н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: gemini_m@list.ru.

Асанова Эльвина Рефатовна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: elyabiolog@yandex.ru.

Максимова Полина Евгеньевна – м.н.с. Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, врач-ординатор второго года обучения по специальности «Гематология» ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: pmaksq@mail.ru.

Зяблицкая Евгения Юрьевна – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: evgu79@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ovarian Cancer: Biomarkers and Targeted Therapy / M. R. Radu [et al.] // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. 693. – doi: 10.3390/biomedicines9060693.
2. Тюляндина, А. С. Настоящее и будущее таргетной терапии в первой линии лечения рака яичников / А. С. Тюляндина // Фарма-тека. – 2013. – № 8. – С. 39-42.
3. Angiogenesis in cancer / Nishida N. [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. – 2006. – Vol. 2. – P. 213-219. – doi: 10.2147/vhrm.2006.2.3.213.

4. Rationale for Antiangiogenic Cancer Therapy with Vaccination Using Epitope Peptides Derived from Human Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 / S. Wada [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 4939-4946. — doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3759.
5. Metalloproteinases in Ovarian Cancer / P. Carey [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. 3403. – doi: 10.3390/ijms22073403.
6. Phase II Study of Bevacizumab in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer or Peritoneal Serous Cancer / S. A. Cannistra [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 5180-5186. – doi: 10.1200/JCO.2007.12.0782.
7. Targeted therapies in gynecological cancers: A comprehensive review of clinical evidence / Q. Wang [et al.] // *Signal Transduct. Target. Ther.* – 2020. – Vol. 5. – P. 1-34. – doi: 10.1038/s41392-020-0199-6.
8. Куликов, В.А., Метаболическое перепрограммирование раковых клеток / В. А. Куликов, Л. Е. Беляева // *Вестник ВГМУ.* – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 6-18.
9. Functional significance of VEGF-a in human ovarian carcinoma: role in vasculogenic mimicry / J. Y. Wang [et al.] // *Cancer Biol. Ther.* – 2008. – Vol. 7. – P. 758-766. – doi: 10.4161/cbt.7.5.5765.
10. Serum angiopoietin-2 and soluble VEGFR-2 levels predict malignancy of ovarian neoplasm and poor prognosis in epithelial ovarian cancer / H. Sallinen [et al.] // *BMC Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – P. 696. – doi: 10.1186/1471-2407-14-696.
11. Advances in ovarian cancer therapy / A. J. Cortez [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 81. – P. 17-38. – doi: 10.1007/s00280-017-3501-8.
12. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial / B. J. Monk [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 799-808. – doi: 10.1016/S1470-2045(14)70244-X.
13. AZD2171: a highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer / S. R. Wedge [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 4389-4400. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4409.
14. Angiogenesis and vasculogenic mimicry as therapeutic targets in ovarian cancer / D. Lim [et al.] // *BMB Rep.* – 2020. – Vol. 53, № 6. – P. 291-298. – doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.6.060.
15. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry / A. J. Maniotis [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155. – P. 739-752. – doi: 10.1016/S0002-9440(10)65173-5.
16. Characterization of Gelatinases Linked to Extracellular Matrix Invasion in Ovarian Adenocarcinoma: Purification of Matrix Metalloproteinase 2 / T. N. Young [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 62. – P. 89-99. – doi: 10.1006/gyno.1996.0195.
17. Deryugina, E. I. Up-regulation of vascular endothelial growth factor by membrane-type 1 matrix metalloproteinase stimulates human glioma xenograft growth and angiogenesis / E. I. Deryugina, L. Soroceanu, A. Y. Strongin // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62. – P. 580-588.
18. Matrix metalloproteinase-2 is required for the switch to the angiogenic phenotype in a tumor model / J. Fang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 3884-3889. – doi: 10.1073/pnas.97.8.3884.
19. Морфологическая оценка экспрессии факторов ангиогенеза в опухоли и микроокружении при фиброаденоме и протоковой карциноме молочной железы: наблюдательное исследование / К.А. Алиев [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2024. – Т. 31, № 5. – С. 26-40. – doi: 10.25207/1608-6228-2024-31-5-26-40.

REFERENCES

1. Radu M.R. [et al.]. Ovarian Cancer: Biomarkers and Targeted Therapy. *Biomedicines*. 2021;9(6):693. (In Engl). DOI: 10.3390/biomedicines9060693.
2. Tyulyandina A.S. Nastoyashchee i budushchee targetnoi terapii v pervoi linii lecheniya raka yaichnikov. *Farmateka*. 2013; 8:39-42. (In Russ).
3. Nishida N. [et al.]. Angiogenesis in cancer. *Vasc. Health Risk Manag.* 2006;2:213-219. (In Engl). DOI: 10.2147/vhrm.2006.2.3.213.
4. Wada S. [et al.]. Rationale for Antiangiogenic Cancer Therapy with Vaccination Using Epitope Peptides Derived from Human Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2. *Cancer Res.* 2005;65:4939-4946. (In Engl). DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3759.
5. Carey P. [et al.]. Metalloproteinases in Ovarian Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(7):3403. (In Engl). DOI: 10.3390/ijms22073403.
6. Cannistra S.A. [et al.]. Phase II Study of Bevacizumab in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer or Peritoneal Serous Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:5180-5186. (In Engl). DOI: 10.1200/JCO.2007.12.0782.
7. Wang Q. [et al.]. Targeted therapies in gynecological cancers: A comprehensive review of clinical evidence. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020;5:1–34. (In Engl). DOI: 10.1038/s41392-020-0199-6.
8. Kulikov V.A., Belyaeva L.E. Metabolicheskoe pereprogramirovanie rakovykh kletok. *Vestn. VGMU*. 2013;12 (2):6–18. (in Russ.).
9. Wang J. Y. [et al.]. Functional significance of VEGF-a in human ovarian carcinoma: role in vasculogenic mimicry. *Cancer Biol. Ther.* 2008;7:758–766. (In Engl). DOI: 10.4161/cbt.7.5.5765.
10. Sallinen H. [et al.]. Serum angiopoietin-2 and soluble VEGFR-2 levels predict malignancy of ovarian neoplasm and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:696. (In Engl). DOI: 10.1186/1471-2407-14-696.
11. Cortez A.J. [et al.]. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2018;81:17–38. (In Engl). DOI: 10.1007/s00280-017-3501-8.
12. Monk B.J. [et al.]. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:799–808. (In Engl). DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70244-X.
13. Wedge S.R. [et al.]. AZD2171: a highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer. *Cancer Res.* 2005;65:4389–4400. (In Engl). DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4409.
14. Lim D. [et al.]. Angiogenesis and vasculogenic mimicry as therapeutic targets in ovarian cancer. *BMB Rep.* 2020;53(6):291–298. (In Engl). DOI: 10.5483/BMBRep.2020.53.6.060.
15. Maniotis A. J. [et al.]. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *Am. J. Pathol.* 1999;155:739–752. (In Engl). DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65173-5.
16. Young T. N. [et al.]. Characterization of Gelatinases Linked to Extracellular Matrix Invasion in Ovarian Adenocarcinoma: Purification of Matrix Metalloproteinase 2. *Gynecol. Oncol.* 1996;62:89–99. (In Engl). DOI: 10.1006/gyno.1996.0195.
17. Deryugina E. I. [et al.]. Up-regulation of vascular endothelial growth factor by membrane-type 1 matrix metalloproteinase stimulates human glioma xenograft growth and angiogenesis. *Cancer Res.* 2002;62:580–588. (In Engl).
18. Fang J. [et al.]. Matrix metalloproteinase-2 is required for the switch to the angiogenic phenotype in a tumor model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97:3884–3889. (In Engl). DOI: 10.1073/pnas.97.8.3884.
19. Aliyev K.A., Asanova E.R., Makalish T.P., Zyablikskaya E.Yu. Morphological assessment of angiogenesis factor expression in tumor and microenvironment of breast fibroadenoma and ductal carcinoma: An observational cohort study. *Kuban Scientific Medical. Bulletin.* 2024;31(5):26–40. (in Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2024-31-5-26-40

В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев
**РОЛЬ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ С ICG
В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РОБОТИЗИРОВАННОЙ
ЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Цель. Клиническая оценка интраоперационной флуоресцентной маркировки лимфатических узлов при роботизированной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря, анализ морфологических характеристик удалённых лимфатических узлов и сопоставление результатов гистологического исследования с данными, полученными во время операции с применением визуализации.

Материал и методы. Проведено проспективное клиническое исследование на базе урологического отделения ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. В исследование включено 28 пациентов с верифицированным диагнозом рак мочевого пузыря (РМП) (подтвержденным цистоскопией с биопсией и гистологическим исследованием после трансуретральной резекции опухоли). Всем пациентам выполнена робот-ассистированная радикальная цистэктомия с расширенной тазовой лимфодиссекцией и интракорпоральным формированием илеального кондуита по Бриккеру с применением интраоперационной флуоресцентной навигации.

В ходе тазовой лимфаденэктомии осуществлялась интраоперационная оценка извлечённых лимфатических узлов с использованием флуоресцентной визуализации на основе индоцианина зелёного (ICG) для определения сигнальных лимфатических узлов. Все удалённые узлы были направлены на гистологическое исследование, результаты которого анализировались с учётом данных, полученных во время оперативного вмешательства.

Результаты. Применение интраоперационной флуоресцентной визуализации с использованием индоцианина зелёного выявило сигнальные лимфатические узлы у 7 из 9 пациентов (77,8%, $p < 0,05$). Чувствительность метода составила 77,8% ($p < 0,05$), специфичность метода достигла 87,5% ($p < 0,05$), что указывает на его высокую диагностическую точность.

Заключение. Полученные данные подтверждают высокую надёжность метода интраоперационной визуализации лимфатических узлов с использованием индоцианина зелёного у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Применение флуоресцентной навигации в онкохирургии расширяет возможности повышения качества периоперационного ведения и способствует снижению частоты послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, тазовая лимфаденэктомия, сигнальный лимфатический узел, индоцианин зелёный

V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev
**THE ROLE OF ICG-FLUORESCENT IMAGING OF LYMPH NODES
DURING ROBOT-ASSISTED RADICAL CYSTECTOMY
IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER**

The aim of the study was to evaluate the technique of intraoperative fluorescent imaging of lymph nodes during robot-assisted radical cystectomy in patients with bladder cancer. The study also aimed to analyze morphological characteristics of the removed lymph nodes and to compare the results of the histological examination with the data obtained during the operation using visualization.

Material and methods. The clinical prospective trial was performed at the Urology Department of the Bashkir State Medical University Clinic and included 28 patients who were diagnosed with bladder cancer based on the results of cystoscopy and transurethral resection of the tumor. All participants underwent robot-assisted radical cystectomy with extended pelvic lymphodissection and intracorporeal ileal urinary drainage using the Bricker technique under intraoperative fluorescent navigation.

During pelvic lymphadenectomy, intraoperative assessment of the extracted lymph nodes was performed using indocyanine green (ICG) fluorescence imaging to identify signaling lymph nodes. All the removed nodes were sent for histological examination, the results of which were analyzed taking into account the data obtained during surgery.

Results. The use of intraoperative fluorescence imaging using indocyanine green revealed signaling lymph nodes in 7 out of 9 patients (77.8%, $p < 0.05$). The sensitivity of the method was 77.8% ($p < 0.05$), and the specificity reached 87.5% ($p < 0.05$), which indicates its high diagnostic accuracy.

Conclusion. The data obtained confirm the high reliability of the method of intraoperative imaging of lymph nodes using indocyanine green in patients suffering from muscle-invasive bladder cancer. The use of fluorescent navigation in oncosurgery expands the possibilities of improving the quality of perioperative management and helps to reduce the frequency of postoperative complications.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, pelvic lymphadenectomy, signal lymph node, indocyanine green.

Одной из наиболее актуальных проблем в современной онкоурологии является рост распространенности рака мочевого пузыря (РМП). Согласно глобальным эпидемиологическим исследованиям, ежегодно выявляется свыше 500 тысяч новых случаев этого заболевания. По последним статистическим данным, РМП входит в десятку наиболее часто диагностируемых злокачественных опухолей, составляя около 3% от общего числа онкологических патологий. При этом по уровню

смертности он находится на 13-м месте, являясь причиной 2,1% всех летальных исходов от рака [1]. Рак мочевого пузыря подразделяется на два клинических варианта в зависимости от характера прогрессирования и степени агрессивности: немышечно-инвазивную форму (НМИРМП) и мышечно-инвазивную форму (МИРМП). При наличии последней основным терапевтическим подходом является радикальная цистэктомия, предполагающая полное удаление мочевого пузыря, формиро-

вание уринарного отвода и выполнение тазовой лимфаденэктомии. Этот метод в настоящее время считается наиболее эффективным и широко применяемым в клинической практике [2]. У пациентов с НМИРМП, относящихся к группе высокого риска, радикальное хирургическое лечение применяется достаточно часто [3]. Благодаря прогрессу в эндоскопической хирургии робот-ассистированные операции становятся неотъемлемой частью лечения онкологических заболеваний в урологии [4]. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия (РАРЦ) с двусторонней тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ) является эффективной малоинвазивной альтернативой традиционной открытой операцией. Этот метод характеризуется минимальным риском осложнений в периоперационном периоде и способствует быстрому восстановлению пациентов после хирургического вмешательства [3,5]. Согласно данным масштабного международного исследования, проведенного в ведущих медицинских центрах Северной Америки и Европы, где регулярно выполняют радикальную цистэктомию (РАРЦ), частота проведения этой операции при раке мочевого пузыря возросла с 29% в период 2006-2008 гг. до 54% в 2015-2018 гг. [6].

Транслокационная лимфодиссекция при эндометриозе (ТЛАЭ) связана с высоким риском осложнений во время и после операции. Диагностика метастатического поражения лимфатических узлов при раке мочевого пузыря и других опухолях органов малого таза осложняется значительной вариабельностью лимфатического оттока. Такая анатомическая неоднородность обусловлена индивидуальными особенностями сосудистой архитектоники и конфигурацией венозных структур, сопровождающих лимфатические сосуды [7]. В связи с этим в современной онкохирургии активно применяется концепция сигнальных (сторожевых) лимфатических узлов (СЛУ), которые являются первыми звеньями лимфатической системы, принимающими лимфу, оттекающую от первичного опухолевого очага.

Современная хирургическая практика всё активнее внедряет методику интраоперационной флуоресцентной визуализации. Суть данного подхода заключается во введении в ткани или сосудистое русло специального контрастного агента, способного излучать свечение при облучении светом определённой длины волны.

Эти узлы представляют собой первые лимфатические структуры, через которые проходит лимфа, оттекающая от злокачественной

опухоли. Сигнальные лимфатические узлы (СЛУ) играют роль естественного фильтра, задерживающего распространение опухолевых клеток по лимфатической системе, тем самым препятствуя лимфогенному метастазированию [8]. Для точного проведения операций в малом тазу, где расположено множество критически важных узких анатомических пространств, необходима эффективная интраоперационная навигация. При этом сокращение объема лимфодиссекции поможет минимизировать риски осложнений как во время, так и после хирургического вмешательства. Этот метод основан на введении в ткани или сосудистое русло контрастного вещества, которое становится видимым при облучении светом определённого спектра. Наиболее часто для этих целей применяется индоцианин зелёный (ICG) – флуорофор с выраженными вазо- и лимфотропными свойствами, который активно используется в различных направлениях хирургии, включая оценку перфузии тканевых лоскутов при трансплантациях [9] и проверку жизнеспособности колоректальных анастомозов [10], а также он используется в реконструктивных вмешательствах на коже после мастэктомии [11].

Значительный прорыв в использовании ICG был достигнут в 2011 году с появлением технологии FireFly®, разработанной компанией Intuitive Surgical (Саннивейл, Калифорния, США), которая интегрирована в роботизированную хирургическую систему Da Vinci®. Это обеспечило новые возможности для выполнения урологических операций с флуоресцентной навигацией, включая робот-ассистированные резекции почки [12], реимплантацию мочеточника, реконструкцию лоханочно-мочеточникового сегмента, уретеролиз и уретероуретеростомию [13]. Введение ICG непосредственно в полость почечной лоханки или просвет мочеточника улучшает визуализацию этих структур во время оперативных вмешательств, таких как пиелопластика, уретеролизис и уретероуретеростомия, что способствует более точной их идентификации [14-16]. Один из вариантов использования этого метода – визуализация сигнальных лимфатических узлов при лимфодиссекции в ходе лечения солидных опухолей разных органов [17-19]. В настоящее время продолжают активные исследования, посвящённые применению интраоперационной флуоресцентной визуализации для идентификации сигнальных лимфатических узлов у больных с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, а также при высокорисковых формах немusечно-инвазивного течения заболевания.

Цель. Клиническая оценка интраоперационной флуоресцентной маркировки лимфатических узлов при роботизированной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря, проведение анализа морфологических характеристик удалённых лимфатических узлов и сопоставление результатов гистологического исследования с данными, полученными во время операции с применением визуализации.

Материал и методы

С февраля по апрель 2022 года на клинической базе Башкирского государственного медицинского университета было проведено проспективное исследование, направленное на оценку эффективности и безопасности применения интраоперационной флуоресцентной навигации с использованием индоцианина зелёного (ICG) у больных раком мочевого пузыря при робот-ассистированной радикальной цистэктомии (РАРЦ). В исследование были включены 28 пациентов с локализованными опухолями в стадии T2–T4, а также с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска. Диагноз верифицировался на основании данных цистоскопии и трансуретральной резекции. Всем участникам исследования была проведена радикальная цистэктомия с формированием илеокондуита по Бриккеру. Реконструктивный этап, заключающийся в пластике мочевого пузыря из мобилизованного сегмента кишечника, осуществлялся интракорпорально с применением роботизированной хирургической системы Da Vinci® Si, оснащённой флуоресцентной оптикой FireFly®. По завершении операции был выполнен ретроспективный анализ интраоперационных наблюдений с последующим сопоставлением с результатами морфологического исследования удалённых образцов тканей.

В исследование были включены 28 пациентов: мужчин 22, женщин 6. Возрастной диапазон составил от 55 до 73 лет (средний возраст – $62,0 \pm 3,1$ года), средний индекс массы тела – $25,9 \text{ кг/м}^2 (\pm 2,8)$. По шкале ASA анестезиологического риска 6 пациентам был присвоен класс ASA1, 17 – ASA2 и 5 – ASA3.

Для проведения интраоперационной флуоресцентной визуализации сигнальных лимфатических узлов использовали препарат индоцианин зелёный (ICG, 5 мг/мл; производитель – ООО «Фермент», Россия), разведённый до концентрации 2,5 мг/мл и вводимый в объёме 10–15 мл. Его введение осуществляли цистоскопическим способом в область, прилегающую к опухоли, с захватом подслизистого слоя и поверхностной части мышечной оболочки мочевого пузыря (детрузора). После

этого производились установка уретрального катетера Фолея, портов для роботизированной хирургической системы Da Vinci® Si и укладка пациента в положение Тренделенбурга.

После лапароскопического доступа проводили интраоперационную ревизию органов малого таза и брюшной полости с целью оценки степени инвазии опухоли мочевого пузыря и состояния окружающих анатомических структур. По завершении резекции мочевого пузыря у всех пациентов выполнялась тазовая лимфаденэктомия, включающая двустороннее удаление наружных и глубоких запирательных, а также наружных и общих подвздошных лимфатических узлов до уровня бифуркации аорты (рис. 1,2).

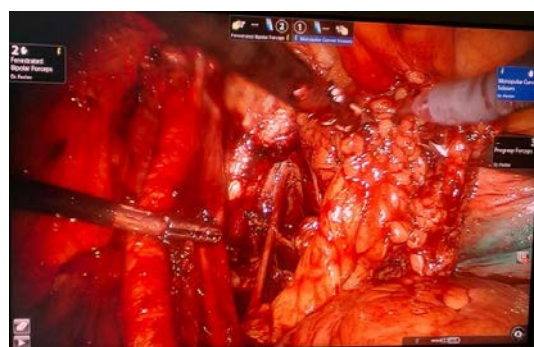


Рис. 1. Этап тазовой лимфаденэктомии

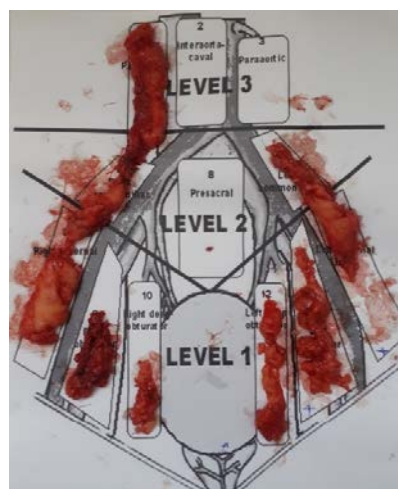


Рис. 2. Удаленные лимфатические узлы малого таза

При выполнении тазовой лимфаденэктомии на первом этапе осуществлялся осмотр лимфатических узлов малого таза в режиме стандартного белого освещения. Затем система визуализации переключалась в режим ближнего инфракрасного спектра, что позволяло выявлять участки флуоресценции в лимфатических узлах. Проводилась оценка интенсивности свечения по отношению к окружающим тканям и неизменённым лимфоузлам и анализировались распределение контрастного препарата по лимфатическим сосудам и степень флуоресценции соответствующих узлов (рис. 3).



Рис. 3. Режим визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне спектра. Зеленым цветом выделена флуоресценция ICG

По завершении хирургического вмешательства все удалённые лимфатические узлы были направлены на гистологическое исследование для морфологической верификации диагноза и уточнения стадии онкологического процесса. Лимфатические узлы, визуализированные с использованием флуоресцентной навигации, подвергались детальному микроскопическому анализу для выявления возможных опухолевых изменений. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программного пакета Statistica (StatSoft, Inc., 2014).

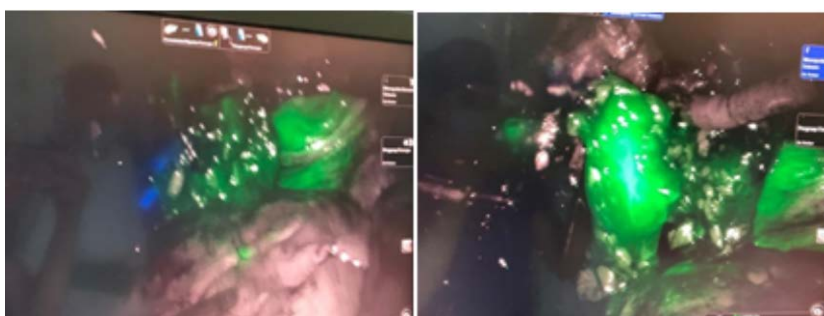


Рис. 4. ICG-флуоресценция лимфатического узла

По результатам гистологического исследования удалённых мочевых пузырей было установлено следующее распределение стадий рака мочевого пузыря (РМП): стадия T4a – у 2 (7,1%) пациентов, T4b – у 1 (3,7%) пациента, T3a – у 5 (17,8%) пациентов, T2a – у 15 (53,6%) пациентов и T2b – у 5 (17,8%) пациентов. Метастазы в регионарные лимфатические узлы были выявлены у 9 пациентов, что составило 32% от общего числа. При этом у 5 пациентов диагностировано поражение одиночного лимфатического узла (стадия N1), у 4 – множественное метастатическое поражение лимфатических узлов тазовой области (стадия N2). Распределение метастазов по локализации выглядело следующим образом: у 3 пациентов – двустороннее поражение запирательных лимфоузлов, у 1 – двустороннее вовлечение наружных подвздошных узлов, у 3 – поражение запирательных лимфоузлов с левой стороны и у 2 – с правой.

Результаты

В ходе интраоперационного этапа тазовой лимфаденэктомии при выполнении робот-ассистированной радикальной цистэктомии с применением флуоресцентной навигации на основе индоцианина зелёного (ICG) визуализация лимфатических узлов была успешной у 7 из 28 пациентов, что составляет 25% от общего числа случаев. У части пациентов ($n=5$) была зарегистрирована двусторонняя флуоресцентная активность в области запирательных лимфатических узлов. В двух наблюдениях визуализация флуоресценции распространялась также на наружные и общие подвздошные лимфоузлы с обеих сторон. Интенсивность свечения была высокой, что способствовало точной локализации лимфоидных образований и их отчётливому отделению от окружающих неизменённых тканей (рис. 4).

В ходе исследования у части пациентов наблюдались флуоресцирующие лимфатические протоки, преимущественно расположенные вдоль крупных сосудов и магистральных артерий.

У 21 (75%) пациента при микроскопическом исследовании лимфатических узлов опухолевые клетки не были обнаружены. Однако в ряде случаев в узлах обнаружены признаки реактивного лимфаденита. Инструментальные методы обследования не выявили признаков отдалённого метастазирования ни у одного из пациентов (статус Mx). При оперативном вмешательстве у всех пациентов с опухолевой стадией T4 было зафиксировано флуоресцентное свечение лимфатических узлов в области запирательных, наружных и общих подвздошных сосудистых пучков с обеих сторон. Вместе с тем морфологическое исследование выявило метастатические изменения исключительно в запирательных лимфатических узлах у трёх пациентов данной группы.

У двух пациентов с опухолью в стадии T3a была зафиксирована флуоресценция запирательных лимфатических узлов слева, у одного – справа. У пациента со стадией T2b ви-

зуализировался флуоресцирующий запира-
тельный лимфоузел с левой стороны. Морфо-
логические данные полностью совпали с ин-
траоперационной картиной: во всех указан-
ных случаях лимфатические узлы, содержа-
щие метастазы, демонстрировали флуорес-
ценцию, что составило 100% соответствие для
стадий T4a, T3a и T2b.

Однако у одного пациента с опухолевой
стадией T3b во время операции не было за-
фиксировано флуоресцентное свечение лим-
фатических узлов, несмотря на выявленное
гистологическим исследованием двусторон-
нее метастатическое поражение наружных
подвздошных лимфоузлов. Похожая ситуация
наблюдалась у больного со стадией T2a, у ко-
торого был обнаружен метастатически изме-
нённый запираемый лимфатический узел
справа, не проявлявший флуоресценцию в хо-
де хирургического вмешательства.

Таким образом, метод флуоресцентной
визуализации с использованием индоцианина
зелёного (ICG) продемонстрировал высокую
диагностическую точность в обнаружении
метастатически изменённых лимфатических
узлов, за исключением отдельных случаев,
при которых поражённые узлы не накаплива-
ли флуоресцентный краситель. В ходе иссле-
дования у семи из девяти пациентов (77,8%,
 $p < 0,05$) с подтверждённым интраоперационно
поражением лимфатических узлов были обна-
ружены морфологические признаки опухоле-
вой инвазии. Вместе с тем у трёх пациентов с
опухолью в стадии T4a флуоресцентный ме-
тод дал ложноположительные результаты в
области запираемых и общих подвздошных
лимфатических узлов с обеих сторон. Кроме
того, у двух больных метастатические изме-
нения в лимфатических узлах не подтверди-
лись при гистологическом исследовании.

На основании этих данных чувствитель-
ность интраоперационной флуоресцентной
диагностики составила 77,8% ($p < 0,05$), что от-
ражает долю правильно выявленных случаев
метастазов среди всех пациентов с подтвер-
ждённым поражением. Специфичность метода
достигла 87,5% ($p < 0,05$), что демонстрирует
его способность корректно исключать метаста-
зы у пациентов без поражения лимфоузлов.

Обсуждение

На сегодняшний день выявление сторо-
жевых лимфатических узлов (СЛУ) играет
значимую роль в прогнозировании результа-
тов робот-ассистированной радикальной
цистэктомии у больных раком мочевого пузы-
ря. Сохранение анатомически и функциональ-
но интактных лимфатических узлов может

способствовать снижению риска послеопера-
ционных осложнений, включая тазовый боле-
вой синдром, лимфорею, компрессию моче-
точников, а также развитие воспалительных и
инфекционных процессов. В этом аспекте ин-
траоперационная флуоресцентная навигация с
применением индоцианина зелёного (ICG)
рассматривается как перспективный инстру-
мент для точной локализации сигнальных
лимфатических узлов (СЛУ).

Результаты исследования Roth et al. стало
одной из значимых работ, посвященных анализу
путей лимфооттока при раке мочевого пузыря
(РМП). В этом исследовании участвовали 60
пациентов с подтвержденным диагнозом, кото-
рым проводили цистоскопическое введение
технеция в слизистую мочевого пузыря с после-
дующей визуализацией патологических лимфо-
узлов с помощью предоперационной
ОФЭКТ/КТ. Во время выполнения цистэктомии
дополнительно проводили идентификацию по-
ражённых лимфатических узлов с помощью
гамма-зонда. Основное внимание уделялось
этапу тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ), после
которой удалённые лимфоузлы подвергались
гистологическому исследованию, позволивше-
му ретроспективно оценить объём метастатиче-
ского поражения. По мнению авторов, стан-
дартная тазовая лимфаденэктомия позволяет
обнаруживать не более 50 % поражённых лим-
фатических узлов, что подчёркивает необходи-
мость использования комбинированных визуа-
лизационных методов для улучшения диагно-
стики метастатического поражения [20]. В дан-
ной связи применение ICG-флуоресцентной
визуализации может значительно повысить эф-
фективность первичной идентификации и вы-
деления лимфатических структур, что особенно
важно при хирургических вмешательствах на
молочной железе, где важно соблюдать принци-
пы абластики и обеспечивать максимальную
онкологическую безопасность. В этом контексте
использование ICG-визуализации может оказать
существенную помощь на этапе первичной
идентификации и мобилизации лимфатических
структур, что особенно актуально при хирургии
молочной железы, в которой важно строгое со-
блюдение принципов абластики и обеспечение
максимальной онкологической безопасности.
Первое описание ICG-лимфангиографии при
радикальной резекции было представлено Inoue
et al., однако авторы не детализировали методи-
ку введения контраста, его оптимальную кон-
центрацию, хирургические подходы и способы
визуализации сторожевых лимфоузлов (СЛУ).
Несмотря на то, что ICG-флуоресценция позво-
лила обнаружить СЛУ лишь у 58% пациентов,

исследователи также отметили значительную долю ложноотрицательных результатов, что указывает на необходимость дальнейшего совершенствования методики [21]. В исследовании, выполненном Schaafsma с соавт., была проведена оценка применения метода интраоперационной флуоресцентной визуализации с использованием индоцианина зелёного (ICG) для обнаружения сигнальных лимфатических узлов у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. В исследование были включены 20 пациентов. Выполнено сравнение двух способов введения ICG: цистоскопическая инъекция в слизистую оболочку мочевого пузыря и интраперитонеальное серозное введение. Результаты показали, что цистоскопический способ доставки флуоресцентного вещества является более эффективным. С его помощью удалось выявить СЛУ в 11 из 12 случаев (92%). Исследователи также подчёркивают перспективность подслизистого введения индоцианина зелёного (ICG), отмечая его потенциал в снижении количества ложноотрицательных результатов и повышении точности визуализации лимфатического оттока при раке мочевого пузыря [18]. Manny с соавт. провели исследование, в котором оценивалась эффективность применения интраоперационной флуоресцентной визуализации с использованием индоцианина зелёного (ICG) для обнаружения опухолевых очагов в мочевом пузыре, а также для картирования сторожевых лимфатических узлов и проведения мезентериальной ангиографии. Результаты показали, что флуоресцентное выявление опухоли и определение СЛУ были успешными в 90% случаев (у 9 из 10 пациентов). Метод продемонстрировал показатели чувствительности на уровне 75% и специфичности – 52%. Кроме того, флуоресцентная ангиография с применением ICG оказалась эффективной у всех обследованных (8 из 8). На основании этих данных авторы отметили высокую надёжность и безопасность использования данной технологии у больных раком мочевого пузыря [19].

Флуоресцентная навигация в ближнем инфракрасном спектре с использованием индоцианина зелёного рассматривается как перспективный инструмент для интраоперационного картирования лимфатических узлов при выполнении радикальной цистэктомии. С учётом критической важности лимфадиссекции для прогноза заболевания, внедрение данной технологии может существенно повысить точность идентификации поражённых лимфоузлов и способствовать совершенствованию хирургического подхода [22].

Метод ICG-флуоресцентной визуализации лимфатических узлов демонстрирует высокую точность в диагностике, сочетая в себе чувствительность и специфичность. Эта интраоперационная навигационная технология способна минимизировать риск повреждения нервов, кровеносных и лимфатических сосудов во время операции, тем самым снижая вероятность периоперационных осложнений. Кроме того, применение данного метода позволяет оптимизировать ход хирургического вмешательства за счёт сокращения времени, необходимого для выполнения этапа тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ).

Заключение

Методика интраоперационной ICG-флуоресценции при РАРЦ показывает высокую диагностическую эффективность в выявлении сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) и особенности лимфооттока. Этот подход демонстрирует достоверные результаты с высокой чувствительностью и специфичностью у большинства пациентов. В современной хирургии технология ближней инфракрасной визуализации широко применяется, в том числе при робот-ассистированных операциях. Развитие флуоресцентных методов диагностики в онкохирургии позволяет точно определять СЛУ во время операции, что способствует уменьшению объема тазовой лимфаденэктомии и оптимизирует периоперационные показатели.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой урологии и онкологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

Урманцев Марат Фаязович – к.м.н., доцент кафедры урологии и онкологии, доцент кафедры онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: urmantsev85@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. (December, 2020). Bladder Source: Globocan 2020 [Электронный ресурс]. URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf> (дата обращения: 27.04.2025).
2. Witjes, J.A. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer / J. A. Witjes, T. Lebre, E.M. Compérat, N.C. Cowan, M. De Santis, [et al.] // Eur Urol. – 2017. – Vol. 71, № 3. – P. 462-475. – DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020.
3. Yuh, B. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy / B. Yuh, T. Wilson, B. Bochner, K. Chan, J. Palou, [et al.] // Eur Urol. – 2015. – Vol. 67, № 3. – P. 402-22. – DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.008.

4. Павлов, В.Н. Успехи робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, М.Р. Бакеев // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 123-8. – DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-123-128.
5. Павлов, В.Н. Место робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, Ю.В. Юдина, М.Р. Бакеев // Урология. – 2021. – №6. – С. 141-144. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.6.141-144>.
6. Zamboni, S. Differences in trends in the use of robot-assisted and open radical cystectomy and changes over time in peri-operative outcomes among selected centres in North America and Europe: an international multicentre collaboration / S. Zamboni, F. Soria, R. Mathieu, E. Xylinas, M. Abufaraj, et al.; European Association of Urology - Young Academic Urologists (EAU-YAU), Urothelial carcinoma working group // BJU Int. – 2019. – Vol. 124, № 4. – P. 656-664. – DOI: 10.1111/bju.14791.
7. Bi, L. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of comparative studies / L. Bi, H. Huang, X. Fan, K. Li, K. Xu, C. Jiang, H. Liu, W. Dong, S. Zhang, X. Yang, [et al.] // BJU Int. – 2014. – Vol. 113. – P. E39–E48. – DOI: 10.1111/bju.12371.
8. Liedberg, F. Intraoperative sentinel node detection improves nodal staging in invasive bladder cancer / F. Liedberg, G. Chebil, T. Davidsson, [et al.] // J Urol. – 2006. – Vol. 175. – P. 84-88.
9. Piwkowski, C. Indocyanine green fluorescence in the assessment of the quality of the pedicled intercostal muscle flap: a pilot study / C. Piwkowski, P. Gabryel, L. Gasiorowska, [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2013. – Vol. 44. – P. e77–e81.
10. Jafari, M.D. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery / M.D. Jafari, K.H. Lee, W. J. Halabi, [et al.] // Surg Endosc. – 2013. – Vol. 27. – P. 3003–3008.
11. Phillips, B.T. Intraoperative perfusion techniques can accurately predict mastectomy skin flap necrosis in breast reconstruction: results of a prospective trial / B.T. Phillips, S.T. Lanier, N. Conkling, [et al.] // Plast Reconstr Surg. – 2012. – Vol. 129. – P. 778e-788e.
12. Tobis, S. Near infrared fluorescence imaging with robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial clinical experience for renal cortical tumors / S. Tobis, J. Knopf, C. Silvers, [et al.] // J Urol. – 2011. – Vol. 186. – P. 47-52.
13. Bjurlin, M.A. Near-infrared fluorescence imaging: emerging applications in robotic upper urinary tract surgery / M.A. Bjurlin, M. Gan, T.R. McClintock, -et al. // Eur Urol. – 2014. – Vol. 65. – P. 793-801.
14. Siddighi, S. Indocyanine green for intraoperative localization of ureter / S. Siddighi, J. J. Yune, J. Hardesty // Am J Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 211. – P. 436 e1–e2.
15. Lee, Z. Novel use of indocyanine green for intraoperative, real-time localization of ureteral stenosis during robot-assisted ureteroureterostomy / Z. Lee, J. Simhan, D.C. Parker, [et al.] // Urology. – 2013. – Vol. 82. – P. 729-733.
16. Tanaka, E. Real-time intraoperative ureteral guidance using invisible near-infrared fluorescence / E. Tanaka, S. Ohnishi, R.G. Laurence, [et al.] // J Urol. – 2007. – Vol. 178. – P. 2197-2202.
17. Polom, W. Fluorescent Versus Radioguided Lymph Node Mapping in Bladder Cancer / W. Polom, M. Markuszewski, W. Cytawa, [et al.] // Clin enitourin Cancer. – 2017. – Vol. 15, №3. – P. e405-e409.
18. Schaafsma, B.E. Optimization of sentinel lymph node mapping in bladder cancer using near-infrared fluorescence imaging / B.E. Schaafsma, F.P. Verbeek, H. W. Elzevier, [et al.] // J Surg Oncol. – 2014. – Vol. 110, №7. – P. 845-850.
19. Manny, T.B. Fluorescence-enhanced robotic radical cystectomy using unconjugated indocyanine green for pelvic lymphangiography, tumor marking, and mesenteric angiography: the initial clinical experience / T.B. Manny, A.K. Hemal // Urology. – 2014. – Vol. 83, № 4. – P. 824-829.
20. Roth, B.A. new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder / B. Roth, M.P. Wissmeyer, P. Zehnder, [et al.] // Eur Urol. – 2010. – Vol. 57. – P. 205-211.
21. Inoue, S. Identification of lymphatic pathway involved in the spread of bladder cancer: Evidence obtained from fluorescence navigation with intraoperatively injected indocyanine green / S. Inoue, H. Shiina, Y. Mitsui, H. Yasumoto, A. Matsubara, M. Igawa // Can Urol Assoc J. – 2013. – Vol. 7, № 5-6. – P. E322-8. – DOI: 10.5489/cuaj.12096.
22. Patel, M.N. Molecular Targeted Fluorescence-Guided Intraoperative Imaging of Bladder Cancer Nodal Drainage Using Indocyanine Green During Radical and Partial Cystectomy / M. N. Patel, A. K. Hemal // Curr Urol Rep. – 2016. – Vol. 17, № 10. – P. 74.

REFERENCES

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. (December, 2020). Bladder Source: Globocan 2020 [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf> [Accessed 27/04/2025]. (in Engl)
2. Witjes JA, Lebrecht T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, [et al.] Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol. 2017 Mar;71(3):462-475. (in Engl)
3. Yuh B, Wilson T, Bochner B, Chan K, Palou J, Vallancien G, [et al.] Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol. 2015 Mar;67(3):402-22. (in Engl)
4. Pavlov VN, Urmantsev MF, Bakeev MR. Advances in robot-assisted cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. Onkourologia. 2022;18(2):123-8. (in Russ)
5. Pavlov VN, Urmantsev MF, Yudina YuV, Bakeev MR. The role of robot-assisted cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. Urologia. 2021;(6):141–144. (in Russ)
6. Zamboni S, Soria F, Mathieu R, Xylinas E, Abufaraj M, Novara G, [et al.]; European Association of Urology - Young Academic Urologists (EAU-YAU), Urothelial carcinoma working group. Differences in trends in the use of robot-assisted and open radical cystectomy and changes over time in peri-operative outcomes among selected centres in North America and Europe: an international multicentre collaboration. BJU Int. 2019 Oct;124(4):656-664. (in Engl)
7. Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. BJU Int. 2014 Jan;113:E39–E48. (in Engl)
8. Liedberg F, Chebil G, Davidsson T, Gudjonsson S, Hosseini A, Månsson W. Intraoperative sentinel node detection improves nodal staging in invasive bladder cancer. J Urol. 2006 Jan;175:84–88. (in Engl)
9. Piwkowski C, Gabryel P, Gasiorowska L, Brocki M, Szmaja J, Wierzbicka M, [et al.] Indocyanine green fluorescence in the assessment of the quality of the pedicled intercostal muscle flap: a pilot study. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Nov;44:e77–e81. (in Engl)
10. Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ, Mills SD, Carmichael JC, Stamos MJ, [et al.] The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. Surg Endosc. 2013 Sep;27:3003–3008. (in Engl)
11. Phillips BT, Lanier ST, Conkling N, Allen JW, Diaz O, Mesbahi AN, [et al.] Intraoperative perfusion techniques can accurately predict mastectomy skin flap necrosis in breast reconstruction: results of a prospective trial. Plast Reconstr Surg. 2012 Apr;129:778e–788e. (in Engl)
12. Tobis S, Knopf J, Silvers C, Haber GP, Goel R, Crouzet S, [et al.] Near infrared fluorescence imaging with robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial clinical experience for renal cortical tumors. J Urol. 2011 Jul;186:47-52. (in Engl)
13. Bjurlin MA, Gan M, McClintock TR, Lazarides ML, Kim IY, Richtstone L, et al. Near-infrared fluorescence imaging: emerging applications in robotic upper urinary tract surgery. Eur Urol. 2014 Apr;65:793–801. (in Engl)
14. Siddighi S, Yune JJ, Hardesty J. Indocyanine green for intraoperative localization of ureter. Am J Obstet Gynecol. 2014 Oct;211:436 e1–e2. (in Engl)
15. Lee Z, Simhan J, Parker DC, Smaldone MC, Eun DD. Novel use of indocyanine green for intraoperative, real-time localization of ureteral stenosis during robot-assisted ureteroureterostomy. Urology. 2013 Sep;82:729–733. (in Engl)

16. Tanaka E, Ohnishi S, Laurence RG, Choi WJ, Ukimura O, Gill IS. Real-time intraoperative ureteral guidance using invisible near-infrared fluorescence. *J Urol*. 2007 Nov;178:2197–2202. (in Engl)
17. Polom W, Markuszewski M, Cytawa W, Gornicka B, Dabrowska M, Kupisz K, [et al.] Fluorescent Versus Radioguided Lymph Node Mapping in Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Jun;15(3):e405–e409. (in Engl)
18. Schaafsma BE, Verbeek FP, Elzevier HW, van der Poel HG, van Leeuwen FW, Vahrmeijer AL. Optimization of sentinel lymph node mapping in bladder cancer using near-infrared fluorescence imaging. *J Surg Oncol*. 2014 Nov;110(7):845–850. (in Engl)
19. Manny TB, Hemal AK. Fluorescence-enhanced robotic radical cystectomy using unconjugated indocyanine green for pelvic lymphangiography, tumor marking, and mesenteric angiography: the initial clinical experience. *Urology*. 2014 Apr;83(4):824–829. (in Engl)
20. Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, Menter T, Gschwend JE, Hermanns T. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol*. 2010 Feb;57:205–211. (in Engl)
21. Inoue S, Shiina H, Mitsui Y, Yasumoto H, Matsubara A, Igawa M. Identification of lymphatic pathway involved in the spread of bladder cancer: Evidence obtained from fluorescence navigation with intraoperatively injected indocyanine green. *Can Urol Assoc J*. 2013 May-Jun;7(5-6):E322–8. (in Engl)
22. Patel MN, Hemal AK. Molecular Targeted Fluorescence-Guided Intraoperative Imaging of Bladder Cancer Nodal Drainage Using Indocyanine Green During Radical and Partial Cystectomy. *Curr Urol Rep*. 2016 Oct;17(10):74. (in Engl)

УДК 618.3-06
© Коллектив авторов, 2025

И.Г. Мустафин¹, Т.Е. Курманбаев², И.Ю. Коган³,
Е.Ю. Юпатов⁴, Р.М. Набиуллина¹, З.Р. Мухаметзянова¹, М.Д. Леонова⁵
**ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА МИКРОВЕЗИКУЛ ПУПОВИННОЙ КРОВИ
НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, г. Казань

⁵СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13», г. Санкт-Петербург

При беременности количество и фенотип различных микровезикул значительно отличается, особенно при наличии преэклампсии. Известно, что плацентарные микровезикулы способны проникать в организм плода, однако вопрос влияния уровня плацентарных микровезикул на организм плода изучен недостаточно.

Цель. Исследование фенотипа микровезикул в пуповинной крови и взаимосвязи их уровня с состоянием новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией.

Материал и методы. Проведено одномоментное когортное исследование, включающее 105 новорожденных, из которых 30 были рождены матерями с тяжелой преэклампсией и 35 – от матерей с умеренной преэклампсией, 40 – от матерей без гипертензивного синдрома. Уровень циркулирующих микровезикул определялся в пуповинной крови методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты: в пуповинной крови обнаружена циркуляция микровезикул плацентарного типа с тканевым фактором, количество которых статистически значимо отличалось в группах исследуемых в зависимости от степени тяжести преэклампсии. Также была установлена взаимосвязь уровня плацентарных микровезикул с массой ребенка при рождении.

Заключение. Установлена взаимосвязь между фенотипом микровезикул пуповинной крови, состоянием новорожденных, их массой и наличием преэклампсии у их матерей.

Ключевые слова: микровезикулы, преэклампсия, новорожденные, пуповинная кровь.

I.G. Mustafin, T.E. Kurmanbaev, I.Yu. Kogan,
E.Yu. Yupatov, R.M. Nabiullina, Z.R. Mukhametzhanova, M.D. Leonova
**PHENOTYPE FEATURES OF UMBILICAL CORD BLOOD MICROVESICLES
IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH PREECLAMPSIA**

During pregnancy, the number and phenotype of various microvesicles varies significantly, especially in the presence of preeclampsia. It is known that placental microvesicles are able to penetrate the fetus, but the issue of the effect of the level of placental microvesicles on the fetus has not been sufficiently studied.

Aim. To study the phenotype of microvesicles in cord blood and the correlation of their level with the condition of newborns from females with preeclampsia.

Material and methods. A cross-sectional cohort study was conducted, including 105 newborns: 30 from mothers with severe preeclampsia and 35 with moderate, 40 from pregnant women without hypertensive syndrome. The level of circulating microvesicles was determined in cord blood using flow cytometry.

Results. Circulation of placental-type microvesicles and tissue factor microvesicles was detected in cord blood, the amount of which statistically significantly differed in the study groups depending on the severity of preeclampsia. A relationship was also established between the level of placental microvesicles and birth weight.

Conclusion. A relationship was established between the phenotype of cord blood microvesicles, the condition of newborns, their weight and the presence of preeclampsia in mothers.

Key words: microvesicles, preeclampsia, newborns, umbilical cord blood.

Микровезикулы (МВ) – это заключенные в липидный бислой везикулы диаметром 100-1000 нм, выделяемые клетками. МВ продуцируются различными типами клеток и участвуют в процессах регуляции. Они содержатся во всех типах биологических жидкостей, включая кровь, амниотическую жидкость, грудное молоко [1,2].

Микровезикулы играют важную роль в процессе имплантации, регулируя иммунный ответ, ремоделирование сосудов эндометрия [3-5]. Плацента в большом количестве продуцирует МВ, необходимые для регуляции течения процесса беременности. Рядом авторов показано, что уровень плацентарных МВ изменяется при преэклампсии, начиная с ранних сроков гестации, что позволяет рассматривать их в качестве потенциального маркера для ранней диагностики этого заболевания [6,7]. При оценке состава циркулирующих МВ при преэклампсии установлено, что они в большом количестве содержат антиангиогенные факторы, оказывающие выраженное повреждающее действие на эндотелий, тромбоциты и вызывающие вазоконстрикцию [8]. Кроме того, циркулирующие МВ оказывают провоспалительное действие [9]. Однако вопрос влияния уровня плацентарных МВ на организм плода изучен недостаточно.

Цель работы – исследование фенотипа микровезикул в пуповинной крови и взаимосвязи их содержания с состоянием новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией.

Материал и методы

Проведено одномоментное когортное исследование 105 новорожденных, из которых 30 были рождены от матерей с тяжелой ПЭ (1-я группа) и 35 – от матерей с умеренной ПЭ (2-я группа), а 40 – от беременных без гипертензивного синдрома (3-я группа). Срок гестации на момент родоразрешения в 1-й группе составил 33,20 ($\pm 3,10$) недели, во 2-й группе – 38,60 ($\pm 1,60$), в 3-й группе – 39,00 ($\pm 1,50$) недели. Средняя масса новорожденного на момент родоразрешения в 1-й группе составила 1594,13 ($\pm 378,06$) г, во 2-й группе – 3520,00 ($\pm 232,38$) г, в 3-й группе – 3437,56 ($\pm 306,17$) г.

Все новорожденные рождены в результате оперативного абдоминального родоразрешения (лапаротомия по Джоейл-Коену, кесарево сечение в нижнем сегменте матки). Показанием к оперативному родоразрешению в 1- и 2-й группах были прогрессирование симптомов ПЭ и отсутствие условий для родоразрешения через естественные родовые пути, в 3-й группе – по акушерским (рубец на матке, ножное предлежание плода) и соматическим (миопия высокой

степени) показаниям.

Новорожденные 1-й группы (60%) и новорожденные 2-й группы (10%) переведены на второй этап лечения по причине морфофункциональной незрелости, синдрома задержки роста плода. Случаев тяжелой асфиксии и младенческой смертности зафиксировано не было.

Кровь для исследования забиралась тотчас после извлечения плода до пересечения пуповины из её артерии пуповины в объеме 5 мл в пробирку с цитратом натрия 3,2%.

Проточная цитофлуориметрия выполнялась на аппарате BD FACSCanto II, Becton Dickinson and Company (BD Biosciences, США). Для определения фенотипа микровезикул использованы меченые моноклональные антитела фирм BD Biosciences (США), CloudClone (КНР), Affinity Biosciences (КНР).

Все беременные дали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 2 от 15.02.2022 года с дополнениями от 29.10.2024 года, протокол № 8).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.3 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественные данные описывались с помощью средних значений показателя (M), ошибки среднеквадратичного отклонения (m), При отсутствии нормального распределения – с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования приведены в таблице.

Количество и фенотип циркулирующих микровезикул в периферической крови у новорожденных групп исследования

Параметр	1-я группа (Тяжелая ПЭ, n=30)	2-я группа (Умеренная ПЭ, n=35)	3-я группа (Беременные без гипертензивного синдрома, n=40)
ALLP ⁺ MB, % Me, [IQR]	1,50* [0,00;1,60]	1,30* [0,00; 1,60]	0,90* [0,10; 1,30]
TF ⁺ MB, % Me, [IQR]	0,80* [0,10; 2,40]	0,20* [0,00; 0,80]	0,10* [0,10; 2,40]
ЛПС ⁺ MB, % M(m)	0	0	0
CD235 ⁺ MB, % M(m)	0,2 [0,00;2,1]	0,25 [0,00;2,4]	0,4 [0,00;1,1]

Примечание. ALLP – плацентарная щелочная фосфатаза, TF – тканевой фактор; ЛПС – липополисахарид грам (-) бактерий; CD235 – маркер эритроцитарных микровезикул; * p<0,05.

При оценке фенотипа и количества циркулирующих в пуповинной крови МВ обнаружены МВ плацентарного происхождения и с тканевым фактором, а также МВ эритроцитарные (см. таблицу). Количество плацентарных МВ статистически значимо было повышено в группе новорожденных, родившихся от матерей с тяжелой преэклампсией (в 1,2 раза выше, чем у новорожденных, родившихся от матерей с умеренной ПЭ, в 1,7 раза выше, чем у новорожденных, родившихся от матерей без гипертензивного синдрома (p<0,05)). Количество микровезикул с тканевым фактором также было повышено в группе новорожденных, родившихся от матерей с тяжелой преэклампсией (в 4 раза выше, чем у новорожденных, родившихся от матерей с умеренной ПЭ, в 8 раз выше, чем у новорожденных, родившихся от матерей без гипертензивного синдрома (p<0,05)). Статистически значимых различий между количеством эритроцитарных МВ в исследуемых группах получено не было.

Нами получены данные о количестве и фенотипе микровезикул, циркулирующих в периферической крови у матерей новорожденных. Установлены достоверно значимые различия между группами пациенток с преэклампсией различной степени тяжести и без гипертензивного синдрома по следующим фенотипам МВ: плацентарным (PLAP⁺), с тканевым фактором, эритроцитарным и с липополисахаридом грамотрицательных микроорганизмов. При этом у беременных с тяжелой ПЭ уровень плацентарных МВ в 2,5 раза выше, чем в группе пациенток с умеренной ПЭ и в 3 раза выше по сравнению с группой беременных без гипертензивного синдрома (p<0,05); уровень микровезикул с тканевым фактором в 2 раза превышал показатели беременных с умеренной ПЭ и в 6 раз – у беременных без гипертензивного синдрома (p<0,05); уровень МВ с ЛПС был выше в 27 раз по сравнению с беременными без гипертензивного синдрома и в 1,6 раза выше по сравнению с беременными с умеренной ПЭ (p<0,05); уровень эритроцитарных МВ в 52 раза превышал показатели беременных с

умеренной ПЭ (p<0,05) и в 98 раз показатели беременных без гипертензивного синдрома (p<0,05) [10].

Следует отметить, что в отличие от кровотока матери в кровотоке у новорожденных не обнаруживаются МВ с липополисахаридом грамотрицательных микроорганизмов, количество которых напрямую зависело от степени тяжести преэклампсии, что вероятнее всего свидетельствует об избирательной проницаемости плаценты для МВ. Однако повышение уровня плацентарных МВ и МВ с тканевым фактором выявлено и у беременных с преэклампсией и у их новорожденных, из этого следует, что циркулирующие МВ попадают в кровотоки новорожденного от матери.

Для оценки взаимосвязи уровня циркулирующих МВ с массой новорожденного и баллами по шкале Апгар, а также связи с развитием неблагоприятных тромбгеморрагических осложнений нами был проведен корреляционный анализ.

Статистически значимые различия получены при оценке взаимосвязи массы новорожденного и количества плацентарных микровезикул (r = -0,332, p< 0,001).

При оценке связи количества плацентарных микровезикул (МВ ALPP⁺) и массы новорожденного была установлена умеренная обратная связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$Y_{\text{ALPP, \%}} = -0,001 \times X_{\text{масса при рождении}} + 4,779$$

Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уровнем плацентарных микровезикул и массой новорожденного.

При оценке взаимосвязи содержания микровезикул с тканевым фактором и массой новорожденного и баллами по шкале Апгар, а также связи с развитием неблагоприятных тромбгеморрагических осложнений статистически значимых различий установлено не было.

Выводы

1. В пуповинной крови новорожденных, рожденных от матерей с преэклампсией

сией обнаружены плацентарные микровезикулы и микровезикулы с тканевым фактором, уровень которых зависел от степени тяжести преэклампсии, а также от уровня последних в кровотоке матери.

2. Плацентарные микровезикулы, по всей видимости, отражают степень плацентарной дисфункции и коррелируют с массой новорожденного, что может быть исполь-

зовано для прогнозирования неблагоприятных осложнений для плода и новорожденного.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что фенотип циркулирующих в пуповинной крови микровезикул связан с состоянием новорожденного, массой при рождении, а также наличием преэклампсии у матери.

Сведения об авторах статьи:

Мустафин Ильшат Ганиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: 0000-0001-9683-3012. E-mail: ilshat64@mail.ru.

Курманбаев Тимур Ерланович – к.м.н., ст. преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ВМедА. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6. Телефон: 8(812)667-71-46. ORCID: 0000-0003-0644-5767. E-mail: timka_rus@inbox.ru.

Коган Игорь Юрьевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3. Тел.: 8(812)328-23-61. ORCID: 0000-0002-7351-6900. E-mail: ikogan@mail.ru.

Юпатов Евгений Юрьевич – д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: 0000-0001-8945-8912. E-mail: e.yupatov@mcclinics.ru.

Набиуллина Роза Муллаяновна – к.м.н., доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: 0000-0001-5942-5335. E-mail: nabiullina.rosa@yandex.ru.

Мухаметзянова Зарина Рамисовна – аспирант кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: 0000-0002-7525-7455. E-mail: zarinam75@gmail.com.

Леонова Маргарита Дмитриевна – зав. родильным отделением СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13». Адрес: 191124, г. Санкт-Петербург, ул. Костромская, 4. Тел. 8(812)271-01-90. E-mail: _margarita_@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology/T. Skotland [et al.] // Journal of Lipid Research. – 2019. – №60. – P. 9-18. DOI: 10.1194/jlr.R084343
2. O'Neil, E.V. Extracellular vesicles: Novel regulators of conceptus-uterine interactions? / E.V. O'Neil, G.W. Burns, T.E. Spencer // Theriogenology. – 2020. – №150. – P. 106-112. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.01.083
3. Emerging Role of Extracellular Vesicles in Embryo-Maternal Communication throughout Implantation Processes/ K. Nakamura [et al.]// International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, №15. – P. 5523. DOI: 10.3390/ijms21155523
4. Mincheva-Nilsson, L. Placenta-derived exosomes and syncytiotrophoblast microparticles and their role in human reproduction: immune modulation for pregnancy success / L. Mincheva-Nilsson, V. Baranov // American Journal of Reproductive Immunology. – 2014. – Vol. 72, №5. – P. 440-457. DOI: 10.1111/aji.12311.
5. The Role of Extracellular Vesicles in Embryo Implantation/ K. Chen [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – №13. – P.809596. DOI: 10.3389/fendo.2022.809596
6. Placental extracellular vesicles and pre-eclampsia/ J. Schuster [et al.] // American journal of reproductive immunology. – 2021. – Vol.85, №2. – P.1-16. DOI:10.1111/aji.13297.6.
7. Late first trimester circulating microparticle proteins predict the risk of preeclampsia< 35 weeks and suggest phenotypic differences among affected cases/ T.F. McElrath [et al.]. // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 17353. DOI: 10.1038/s41598-020-74078-w
8. Placenta-derived extracellular vesicles induce preeclampsia in mouse models/ C. Han [et al.]. // Haematologica. – 2020. – Vol. 105, №6. – P. 1686. DOI: 10.3324/haematol.2019.226209
9. Placental Exosomes as Early Biomarker of Preeclampsia: Potential Role of Exosomal MicroRNAs Across Gestation/ C. Salomon [et al.]. // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2017. – № 102. – P. 3182–3194. DOI: 10.1210/jc.2017-00672
10. Клинико-патофизиологические аспекты микровезикулярного состава периферической крови у беременных с преэклампсией/ И.Г. Мустафин [и др.]. // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т.17, №3. – С.36-43. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).36-43

REFERENCES

1. Skotland T.[et al.] Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology. Journal of Lipid Research. 2019;60: 9–18. (in Engl) DOI: 10.1194/jlr.R084343
2. O'Neil E.V., Burns G.W., Spencer T.E. Extracellular vesicles: Novel regulators of conceptus-uterine interactions. Theriogenology. 2020;150:106-112. (in Engl) DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.01.083
3. K. Nakamura [et al.] Emerging Role of Extracellular Vesicles in Embryo-Maternal Communication throughout Implantation Processes. International Journal of Molecular Sciences.2020;21(15):5523(in Engl) DOI: 10.3390/ijms21155523
4. Mincheva-Nilsson L., Baranov V. Placenta-derived exosomes and syncytiotrophoblast microparticles and their role in human reproduction: immune modulation for pregnancy success. American Journal of Reproductive Immunology. 2014;72(5):440-457. (in Engl) DOI: 10.1111/aji.12311.
5. K. Chen [et al.] The Role of Extracellular Vesicles in Embryo Implantation. Frontiers in Endocrinology.2022;(13):809596. (in Engl) DOI: 10.3389/fendo.2022.809596
6. J. Schuster [et al.] Placental extracellular vesicles and pre-eclampsia. American journal of reproductive immunology.2021;85(2):1-16. (in Engl) DOI:10.1111/aji.13297.6.
7. McElrath T.F. [et al.] Late first trimester circulating microparticle proteins predict the risk of preeclampsia< 35 weeks and suggest phenotypic differences among affected cases. Scientific reports. 2020;10(1):17353. (in Engl) DOI: 10.1038/s41598-020-74078-w
8. Han C. [et al.] Placenta-derived extracellular vesicles induce preeclampsia in mouse models. Haematologica. 2020;105(6):1686. (in Engl) DOI: 10.3324/haematol.2019.226209
9. Salomon C. [et al.] Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia: potential role of exosomal MicroRNAs Across Gestation. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2017;102:3182–3194. (in Engl) DOI: 10.1210/jc.2017-00672
10. Mustafin I.G. [et al.] Clinical and pathophysiological aspects of microvesicular composition of peripheral blood in pregnant women with preeclampsia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024;17(3):36-43. (in Engl)DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).36-43.

Р.И. Малиевская, О.А. Малиевский, А.А. Ильина,
Д.Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова, И.Ю. Тарханова
**ВАЛИДАЦИЯ РАСЧЕТНОГО СПОСОБА ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Инсулинорезистентность повышает риск развития хронических осложнений сахарного диабета 1 типа.

Цель. Разработать и валидировать способ определения инсулинорезистентности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа на основе оценки чувствительности к инсулину.

Материал и методы. Исследовано 317 взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа и длительностью заболевания более 1 года. Чувствительность к инсулину рассчитывалась по уравнениям Williams K.V., Epstein E.J., Thorn L.M., Dabelea D., Duca L.M., Zheng X. Точки отсечения определялись с помощью ROC-анализа.

Результаты. В ходе ROC-анализа чувствительность к инсулину, определенная с помощью уравнения Dabelea D., продемонстрировала наиболее высокие значения чувствительности и специфичности для исследованной группы мужчин ($\leq 5,02$ мг/кг/мин., 100% и 93% соответственно) и женщин ($\leq 5,64$ мг/кг/мин, 90,0% и 96,7% соответственно).

Выводы. Уравнение для расчета чувствительности к инсулину, предложенное Dabelea D., может быть использовано в рутинной клинической практике для выявления инсулинорезистентности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; чувствительность к инсулину; инсулинорезистентность.

R.I. Malievskaya, O.A. Malievskiy, A.A. Ilyina,
D.Sh. Avzaletdinova, T.V. Morugova, I.Yu. Tarkhanova
**VALIDATION OF A COMPUTATIONAL METHOD FOR DETERMINING
INSULIN RESISTANCE IN ADULT PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS**

Abstract. Insulin resistance increases the risk of developing chronic complications of type 1 diabetes.

Aim. To develop and validate a method to determine insulin resistance in adult patients with type 1 diabetes mellitus based on an assessment of insulin sensitivity.

Material and methods. 317 adult patients with type 1 diabetes mellitus and disease duration of more than a year were studied. Insulin sensitivity was calculated using the equations of Williams K.V., Epstein E.J., Thorn L.M., Dabelea D., Duca L.M., Zheng X. The cut-off points were determined using ROC- analysis.

Results. In the ROC analysis, insulin sensitivity determined by the Dabelea D. equation demonstrated the highest sensitivity and specificity values for the studied group of men (≤ 5.02 mg/kg/min, 100% and 93%, respectively) and females (≤ 5.64 mg/kg/min, 90.0% and 96.7%, respectively).

Conclusion. The Dabelea D. equation can be used in routine clinical practice to detect insulin resistance in adult patients with type 1 diabetes mellitus.

Key words: type 1 diabetes mellitus; insulin sensitivity; insulin resistance.

В настоящее время среди лиц с сахарным диабетом 1 типа (СД1) отмечается рост распространенности ожирения и избыточной массы тела, связанных с образом жизни пациента [1], что может привести к формированию инсулинорезистентности (ИР) и, как следствие, развитию метаболического синдрома (МС) [2]. Значимость ИР определяется не только трудностью компенсации углеводного обмена, но и повышенным риском развития хронических микро- и макрососудистых осложнений диабета, а также смертности [3].

«Золотым» стандартом определения чувствительности к инсулину является гиперинсулинемический эугликемический клэмп [4]. Однако трудоемкость его выполнения не позволяет использовать данный метод в рутинной клинической практике. Суррогатная оценка чувствительности к инсулину, HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – индекс инсулинорезистентности), не может быть использована у пациентов, получающих инсулин, так как она основана на

оценке эндогенной секреции инсулина.

В связи с этим предложен ряд уравнений для расчета чувствительности к инсулину у пациентов с СД1, включающих отдельные показатели, входящие в наиболее оптимальные модели соответствия скорости утилизации глюкозы, определенной в ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмп. Так, в уравнении Williams K.V. оптимальная модель ($R^2=0,57$, $p<0,001$) включала следующие показатели: соотношение окружности талии к окружности бедер, наличие артериальной гипертензии и уровень гликированного гемоглобина; в уравнении Dabelea D. ($R^2=0,74$, $p<0,001$) – окружность талии, уровень триглицеридов и гликированного гемоглобина; в уравнении Duca L.M. ($R^2=0,63$, $p<0,001$) – окружность талии, суточная доза инсулина на 1 кг массы тела, уровень диастолического артериального давления, уровень триглицеридов; в уравнении Zheng X. ($R^2=0,62$, $p<0,01$) – соотношение окружности талии к окружности бедер, уровни диастолического артериального давления и гликированного гемо-

глубина [5-7,9]. Таким образом, для расчета чувствительности к инсулину используются рутинные лабораторные параметры, функциональные данные и данные антропометрии [5-7,9]. Два из используемых в исследовании уравнений (Epstein E.J. et al. и Thorn L.M. et al.) являются модификациями уравнения Williams K.V. [8,10].

В последующем рядом исследователей предпринимались попытки определения отрезных точек, на основании которых диагностировалась бы ИР [11,12]. Однако к настоящему времени нет единого мнения в отношении наиболее предпочтительного метода определения данного состояния.

Целью нашего исследования была разработка и валидация способа определения инсулинорезистентности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа на основе оценки чувствительности к инсулину.

Материал и методы

Данное исследование является одномоментным кросс-секционным.

Обследовано 317 пациентов с СД1 в возрасте старше 18 лет. Среди них мужчин было 156 (49%), женщин – 161 (51%). Медиана возраста составила 29 [27;31] лет, длительности СД1 – 13 [12;14] лет, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 9,4 [9,1;9,6]%. Избыточная масса тела отмечалась у 72 (22,7%) пациентов, ожирение – у 14 (4,4%). Артериальная гипертензия была диагностирована у 68 (21,5%) пациентов.

Критерии включения в исследование: сахарный диабет 1 типа, возраст пациентов старше 18 лет, длительность СД1 более 1 года, подписанное информированное согласие пациента. Критерии исключения: наличие других, в том числе эндокринных заболеваний, влияющих на углеводный обмен, в частности тиреотоксикоз, феохромоцитомы, эндогенного и экзогенного гиперкортицизма, наличие моногенных форм СД и инсулинорезистентности, прием метформина, гиполипидемических препаратов, наличие острых заболеваний, острых осложнений диабета (кетоз и кетоацидоз, гипогликемия), беременность и лактация, проведение гемодиализа и терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП), отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам проведено антропометрическое исследование с измерением роста, веса, окружности талии (ОТ), бедер (ОБ), артериального давления (АД), расчетом индекса массы тела (ИМТ), определением соотношения ОТ/ОБ. Уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холе-

стерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) были исследованы на биохимическом анализаторе «Olimpus» фирмы «Abbott» (Германия) наборами Beckman Coulter методом точечной фотометрии. Уровень HbA1c исследован при помощи катионообменной хроматографии низкого давления на анализаторе Glycomat DS5TM фирмы Drew Scientific (Великобритания). Всем пациентам проведен расчет суточной дозы инсулина с последующим включением значения отношения суточной дозы на 1 кг веса пациента в соответствующую формулу.

Показатель расчетной скорости утилизации глюкозы определен по следующим уравнениям:

Williams K.V.:

$$24,31 - 12,22 \times (ОТ/ОБ) - 3,29 \times (АГ) - 0,57 \times (HbA1c), \text{ где}$$

ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер, АГ – артериальная гипертензия в анамнезе (0 = нет, 1 = да), HbA1c- уровень гликированного гемоглобина, % [5];

Dabelea D.:

$$\text{exp} [4,64725 - 0,02032 \times ОТ - 0,09779 \times HbA1c - 0,00235 \times ТГ], \text{ где}$$

ОТ – окружность талии, см, HbA1c – уровень гликированного гемоглобина, %, ТГ – уровень триглицеридов, мг/дл (перевод ммоль/л в мг/дл осуществлен путем деления на 0,0113) [6];

Duca L.M.:

$$\text{exp} [4,1075 - 0,01299 \times ОТ - 1,05819 \times СДИ - 0,00354 \times ТГ - 0,00802 \times ДАД], \text{ где}$$

ОТ – окружность талии, см, СДИ – суточная доза инсулина, ед/кг массы тела, ТГ – уровень триглицеридов, мг/дл (перевод ммоль/л в мг/дл осуществлен путем деления на 0,0113), ДАД – диастолическое артериальное давление, мм рт.ст [7];

Thorn L.M.:

$$24,4 - 12,97 (ОТ/ОБ) - 3,39 (АГ) - 0,6 (HbA1c), \text{ где}$$

ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер, АГ – артериальная гипертензия в анамнезе (0 = нет, 1 = да), HbA1c – уровень гликированного гемоглобина, % [8];

Zheng X.:

$$\text{exp} [4,964 - 0,121 \times HbA1c (\%) - 0,012 \times ДАД - 1,409 \times ОТ/ОБ], \text{ где}$$

HbA1c – уровень гликированного гемоглобина, %, ДАД – диастолическое артериальное давление, мм рт. ст, ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер [9];

Epstein E.J.:

$$21,158 + (-0,09 \times ОТ) + (-3,407 \times АГ) + (-0,551 \times HbA1c), \text{ где}$$

ОТ – окружность талии, см, АГ – артериальная гипертензия в анамнезе (0 = нет, 1 = да), HbA1c – уровень гликированного гемоглобина, % [10].

Метаболический синдром как индикатор ИР определялся по международным согласованным критериям (IIS, 2009) [13]. Наличие трех из пяти перечисленных факторов риска подтверждали наличие МС: окружность талии (ОТ) ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин; уровень систолического ар-

териального давления (сАД) ≥ 130 и/или диастолического артериального давления (дАД) ≥ 85 мм рт. ст. или проводимая антигипертензивная терапия; уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л (или проводимая гиполипидемическая терапия); уровень ХС ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин (или проводимая гиполипидемическая терапия). Выбор данных критериев обусловлен тем, что они разработаны и согласованы рядом ведущих ассоциаций [13]. По вышеуказанным критериям пациенты были разделены на две группы: лица с наличием МС и лица, не имеющие ни одного из критериев МС.

Статистический анализ проведен с использованием программы MedCalc Version 23.1.3. С целью определения точки отсечения для ИР и соответствующих данной точке чувствительности и специфичности применен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) на основании наличия МС или его отсутствия по критериям IIS. Корреляционный анализ про-

водился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сила корреляции между признаками оценивалась следующим образом: $<0,3$ – слабая, $0,3-0,5$ – умеренная, $0,5-0,7$ – заметная, $\geq 0,7$ – сильная корреляция.

Исследование проводилось в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями человека». Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Все пациенты перед включением в исследование подписали добровольное информированное согласие.

Результаты

В ходе исследования мы провели анализ ранговой корреляции чувствительности к инсулину, определенной различными способами с рядом клинико-метаболических показателей (табл. 1).

Таблица 1

Корреляция чувствительности к инсулину, определенной различными способами с клинико-метаболическими показателями у пациентов с СД1

Показатели	Williams K.V., 2000		Dabelea D., 2011		Duca L.M., 2016		Epstein E.J., 2013		Thorn L.M., 2005		Zheng X., 2017	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
ИМТ(кг/м ²)	-0,325	<0,001	-0,498	<0,001	-0,381	<0,001	-0,505	<0,001	-0,324	<0,001	-0,213	<0,001
ОТ/ОБ	-	-	-0,557	<0,001	-0,522	<0,001	-0,497	<0,001	-	-	-	-
ОТ(см)	-0,506	<0,001	-	-	-	-	-	-	-0,506	<0,001	-0,356	<0,001
Возраст (годы)	-0,321	<0,001	-0,258	<0,001	-0,129	0,022	-0,344	<0,001	-0,321	<0,001	-0,139	0,014
Длительность СД1 (годы)	-0,269	<0,001	-0,141	0,012	-0,096	0,087	-0,292	<0,001	-0,268	<0,001	-0,045	0,428
САД (мм. рт. ст.)	-0,365	<0,001	-0,245	<0,001	-0,339	<0,001	-0,391	<0,001	-0,364	<0,001	-0,302	<0,001
ДАД(мм.рт.ст.)	-0,289	<0,001	-0,221	0,221	-	-	-0,312	<0,001	-0,289	<0,001	-	-
ХС ЛПВП (ммоль/л)	-0,009	0,877	0,119	0,035	0,150	0,0078	-0,009	0,890	-0,009	0,877	0,022	0,693
ХС ЛПНП (ммоль/л)	-0,347	<0,001	-0,380	<0,001	-0,335	<0,001	-0,373	<0,001	-0,347	<0,001	-0,281	<0,001
Холестерин (ммоль/л)	-0,315	<0,001	-0,353	<0,001	-0,349	<0,001	-0,353	<0,001	-0,315	<0,001	-0,224	<0,001
Триглицериды (ммоль/л)	-0,352	<0,001	-	-	-	-	-0,353	<0,001	-0,352	<0,001	-0,307	<0,001
Коэффициент чувствительности к инсулину	0,265	<0,001	0,423	<0,001	0,682	<0,001	0,311	<0,001	0,266	<0,001	0,240	<0,001
Доза пролонгированного инсулина на кг веса	-0,133	0,018	-0,171	0,002	-	-	-0,111	0,048	-0,268	<0,001	-0,181	0,001
Количество критериев МС	-0,476	<0,001	-0,538	<0,001	-0,506	<0,001	-0,579	<0,001	-0,474	<0,001	-0,279	<0,001

Примечание. R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; р – статистическая значимость коэффициента; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер; СД1 – сахарный диабет 1 типа; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ХС ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеиды низкой плотности; МС – метаболический синдром; eGDR – расчетная скорость утилизации глюкозы; IIS – индекс чувствительности к инсулину; IS – чувствительность к инсулину. Показатели, входящие в то или иное уравнение, не оценивались «–».

По данным табл. 1, умеренная и заметная обратная корреляции с ИМТ прослеживались для всех уравнений, кроме Zheng X. ($r = -0,213$, $p < 0,001$). Умеренная корреляция с возрастом отмечена только для уравнения Williams K.V. и его модификаций. Корреляции с длительно-

стью СД1 и уровнем ЛПВП не отмечены ни с одним из уравнений. Умеренная отрицательная корреляция с ЛПНП и холестерином выявлена у всех уравнений, кроме Zheng X., 2017. Положительная корреляция с коэффициентом чувствительности отмечена лишь для уравнений

Dabelea D., 2011, Duca L.M., 2016, Epstein E.J., 2013, причем с уравнением Duca L.M., 2016 корреляция была заметной ($r=0,628$, $p < 0,001$). Заметная отрицательная корреляция с количеством компонентов МС отмечена для уравне-

ний Dabelea D., Duca L.M., Epstein E.J., умеренная – для Williams K.V. и Thorn L.M.

В табл. 2 приведены результаты ROC-анализа и расчета точки отсечения для определения ИР по критериям JIS (2009).

Таблица 2

Критерии инсулинорезистентности у мужчин и женщин с СД1 на основании различных способов ее определения					
Уравнение	AUC	p	Cut-off point	Чувств., %	Спец., %
Williams K.V. (общая группа)	0,879	<0,001	$\leq 5,83$	66,7	98,6
Williams K.V. (мужчины)	0,757	0,027	$\leq 4,82$	57,1	98,8
Williams K.V. (женщины)	0,968	<0,001	$\leq 7,67$	81,8	98,3
Epstein E.J. (общая группа)	0,946	<0,001	$\leq 8,31$	94,4	80,8
Epstein E.J. (мужчины)	0,873	<0,001	$\leq 8,2$	85,7	74,4
Epstein E.J. (женщины)	0,988	<0,001	$\leq 8,31$	100,0	90,0
Thorn L.M. (общая группа)	0,878	<0,001	$\leq 6,2$	72,2	92,5
Thorn L.M. (мужчины)	0,756	0,028	$\leq 3,86$	57,1	98,8
Thorn L.M. (женщины)	0,968	<0,001	$\leq 6,2$	81,8	100,0
Dabelea D. (общая группа)	0,960	<0,001	$\leq 5,02$	88,9	95,2
Dabelea D. (мужчины)	0,980	<0,001	$\leq 5,02$	100,0	93,0
Dabelea D. (женщины)	0,976	<0,001	$\leq 5,64$	90,9	96,7
Duca L.M. (общий)	0,970	<0,001	$\leq 3,45$	94,4	86,3
Duca L.M. (мужчины)	0,991	<0,001	$\leq 3,14$	100,0	93,0
Duca L.M. (женщины)	0,979	<0,001	$\leq 3,73$	100,0	90,0
Zheng X. (общая группа)	0,732	<0,001	$\leq 6,61$	100,0	46,6
Zheng X. (мужчины)	0,678	0,062	$\leq 6,61$	100,0	38,4
Zheng X. (женщины)	0,829	<0,001	$\leq 6,60$	100,0	58,3

Примечание. cut-off point – точка отсечения; AUC – площадь под ROC-кривой; p – статистическая значимость показателя.

Обсуждение

Учитывая невозможность определения в амбулаторной клинической практике уровней лептина и адипонектина, уравнения расчета чувствительности к инсулину, включающие в себя данные параметры, не использовались для сравнения.

В общих группах пациентов лучшие показатели AUC, а также чувствительности и специфичности как для мужчин, так и для женщин демонстрировали результаты, определенные по уравнениям Dabelea D. и Duca L.M., что позволяет использовать данные уравнения и полученные отрезные точки в клинической практике. При сопоставимо высоких значениях чувствительности показатель специфичности для уравнения Dabelea D. оказался выше в общей группе и для женщин, что позволяет с большей вероятностью исключить ложноположительные результаты. Это и определило выбор данного уравнения и полученных точек отсечения как наиболее оптимальных показателей для определения ИР, а также создания компьютерной программы [15]. Уравнение Epstein E.J. отличалось от данных уравнений более низкими показателями чув-

ствительности и специфичности у мужчин.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению гендерных различий в течении СД1 и риска развития хронических осложнений [14]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, направленные на определение клинической эффективности представленных точек отсечения по уравнению Dabelea D. с изучением характера течения СД1, а также риска хронических осложнений диабета в зависимости от наличия ИР отдельно для мужчин и для женщин.

Для удобства вычисления чувствительности к инсулину по уравнению Dabelea D. и определения ИР рекомендовано использование соответствующей компьютерной программы [15].

Выводы

Уравнение Dabelea D. может быть использовано в рутинной клинической практике для выявления инсулинорезистентности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Необходимо дальнейшее изучение течения СД1 у пациентов с инсулинорезистентностью, диагностированной по предложенным критериям в зависимости от пола.

Сведения об авторах статьи:

Малиевская Рамзия Илюсовна – ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)246-53-82

Малиевский Олег Артурович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: malievsky@list.ru.

Ильина Анастасия Александровна – ординатор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)229-08-12. E-mail: anastasiailina35@gmail.com.

Авзалетдинова Диана Шамилевна – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: hyppocrate@mail.ru.

Моругова Татьяна Вячеславовна – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: t.morugova@yandex.ru.
Тарханова Инна Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: innadoc032@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Body mass index, estimated glucose disposal rate and vascular complications in type 1 diabetes: Beyond glycated haemoglobin / R. Helliwell [et al.] // *Diabet Med.* – 2021. – Vol. 38, № 5. – P.e14529.
2. Metabolic health in people living with type 1 diabetes in Belgium: a repeated cross-sectional study / A. Lavens [et al.] // *Diabetologia.* – 2024. – Vol. 67, № 12. – P.e:2678-2690.
3. Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus and Its Association with Patient's Micro- and Macrovascular Complications, Sex Hormones, and Other Clinical Data / D. Šimonienė [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P.e161-174.
4. DeFronzo, R.A. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance / R.A. DeFronzo, J.D. Tobin, R. Andres // *Am. J. Physiol.* – 1979. – Vol. 237, № 3. – P.214-E223.
5. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? / K.V. Williams [et al.] // *Diabetes.* – 2000. – Vol. 49, № 4. – P.e626-632.
6. Development, validation and use of an insulin sensitivity score in youths with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study / D. Dabelea [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54, № 1. – P.e78-86.
7. Development and Validation of a Method to Estimate Insulin Sensitivity in Patients With and Without Type 1 Diabetes / L.M. Duca [et al.] // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101, № 2. – P.e686-695.
8. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study) / L.M. Thorn [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28, № 8. – P.e2019-2024.
9. A new model to estimate insulin resistance via clinical parameters in adults with type 1 diabetes / X. Zheng [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2017. – Vol. 33, № 4.
10. Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes / E.J. Epstein [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol.36, № 8. – P.e2280 - 2285.
11. Association of estimated glucose disposal rate and chronic diabetic complications in patients with type 1 diabetes / C.E. Lam-Chung [et al.] // *Endocrinol Diabetes Metab.* – 2021. – Vol. 4, № 4. – P.e00288.
12. Comparison of indirect markers of insulin resistance in adult patients with Double Diabetes / A. Ferreira-Hermosillo [et al.] // *BMC Endocr Disord.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P.e87.
13. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K.G. Alberti [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, № 16. – P.e1640-1645.
14. Особенности клинического течения сахарного диабета у пациентов в зависимости от пола / Д.А. Малюгин [и др.] // *Современные проблемы науки и образования.* – 2024. – № 2. – С. 86.
15. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Оценка чувствительности к инсулину и диагностика инсулинорезистентности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа» №2025612990. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 06 февраля 2025 г. Реестровый номер 2025611065.

REFERENCES

1. Helliwell R, Warnes H, Kietsirirote N, [et al.] Body mass index, estimated glucose disposal rate and vascular complications in type 1 diabetes: Beyond glycated haemoglobin. *Diabet Med.* 2021;38(5):e14529. doi:10.1111/dme.14529 (in Engl).
2. Lavens A, De Block C, Oriot P, [et al.] Metabolic health in people living with type 1 diabetes in Belgium: a repeated cross-sectional study. *Diabetologia.* 2024;67(12):2678-2690. doi:10.1007/s00125-024-06273-7 (in Engl).
3. Šimonienė D, Platūkiene A, Prakaipeienė E, Radzevičienė L, Veličkienė D. Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus and Its Association with Patient's Micro- and Macrovascular Complications, Sex Hormones, and Other Clinical Data. *Diabetes Ther.* 2020;11(1):161-174. doi:10.1007/s13300-019-00729-5 (in Engl).
4. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-E223. doi:10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214 (in Engl).
5. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes.* 2000;49(4):626-632. doi:10.2337/diabetes.49.4.626 (in Engl).
6. Dabelea D, D'Agostino RB Jr, Mason CC, [et al.] Development, validation and use of an insulin sensitivity score in youths with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetologia.* 2011;54(1):78-86. doi:10.1007/s00125-010-1911-9 (in Engl).
7. Duca LM, Maahs DM, Schauer IE, [et al.] Development and Validation of a Method to Estimate Insulin Sensitivity in Patients With and Without Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):686-695. doi:10.1210/jc.2015-3272 (in Engl).
8. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, [et al.] Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care.* 2005;28(8):2019-2024. doi:10.2337/diacare.28.8.2019 (in Engl).
9. Zheng X, Huang B, Luo S, [et al.] A new model to estimate insulin resistance via clinical parameters in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(4):10.1002/dmrr.2880. doi:10.1002/dmrr.2880 (in Engl).
10. Epstein EJ, Osman JL, Cohen HW, Rajpathak SN, Lewis O, Crandall JP. Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2280-2285. doi:10.2337/dc12-1693 (in Engl).
11. Lam-Chung CE, Martínez Zavala N, Ibarra-Salce R, [et al.] Association of estimated glucose disposal rate and chronic diabetic complications in patients with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(4): e00288. doi:10.1002/edm2.288 (in Engl).
12. Ferreira-Hermosillo A, Ibarra-Salce R, Rodríguez-Malacara J, Molina-Ayala MA. Comparison of indirect markers of insulin resistance in adult patients with Double Diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):87. Published 2020 Jun 15. doi:10.1186/s12902-020-00570-z (in Engl).
13. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, [et al.] Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644 (in Engl).
14. Malyugin D.A., Volkova S.A., Pastukhova L.A., Negulyaev A.V. Features of the clinical course of diabetes mellitus in patients depending on gender. Modern problems of science and education. 2024;2:86. DOI: 10.17513/spno.33336 (in Russ).
15. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registracii programmy dlja JeVM «Ocenka chuvstvitel'nosti k insulinu i diagnostika insulinorezistentnosti u vzroslyh pacientov s saharnym diabetom 1 tipa» (Certificate of state registration of computer program «Assessment of insulin sensitivity and diagnosis of insulin resistance in adult patients with type 1 diabetes mellitus») №2025612990. Data gosudarstvennoy registracii v Reestre programm dlja JeVM 06 fevralja 2025 g. Reestrovyy nomer 2025611065.

О.А. Рычкова¹, Д.А. Сизов²
**ОЦЕНКА ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ (ХЕМОКИНОВОГО
 И ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО ЗВЕНЬЕВ) С ПОМОЩЬЮ ROC-АНАЛИЗА
 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Тюмень

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2 ДЗМ», г. Москва

В статье рассмотрено состояние иммунологической системы и построена модель ROC-анализа иммунной дисрегуляции с сохранением ринита у пациентов молодого возраста. Исследование проводилось в Федеральном государственном казенном учреждении «301 ВКГ Министерства обороны» г. Хабаровска в период 2019 – 2021 гг.

Цель исследования. Выявить дисбаланс иммунологической системы у пациентов молодого возраста с острой респираторной инфекцией (ОРИ), а также разработать математическую модель ROC-анализа для использования на этапах госпитализации.

Материал и методы. В исследование было включено 120 пациентов из которых у 90 проявление клиники ОРИ различной этиологии и 30 здоровых молодых людей. Верификация ОРИ проводилась методом ПЦР, также определили концентрации иммунологических факторов методами ИФА.

Результаты. При дискриминационном анализе статистической обработки 13 клинико-лабораторных показателей были определены факторы, определяющие развитие иммунной дисрегуляции с сохранением ринита ($p < 0,001$). Для отобранных показателей были рассчитаны диагностические значения и построена математическая модель иммунной дисрегуляции с сохранением ринита, имеющая высокий уровень достоверности – 95%.

Заключение. Модель ROC анализа иммунной дисрегуляции при риске $\geq 80,0\%$ будет формировать дисбаланс иммунологических факторов (уровни MCP-1 (CCL2) $\geq 360,0$ нг/мл & IL-8 $\geq 10,9$ пг/мл), влияющих на сохранение ринита и вероятность развития рецидива болезни так называемый положительный результат.

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, ринит, ROC-анализ, иммунологический профиль.

O.A. Rychkova, D.A. Sizov
**EVALUATION OF IMMUNE DYSREGULATION IN THE ANALYSIS
 OF CHEMOKINE AND INTERLEUKIN LINKS IN PATIENTS
 WITH ARI USING A ROC CURVE**

The article studies the state of the immunological system and builds a ROC model for the analysis of immune dysregulation with persistent rhinitis in young patients. The study was conducted at the Federal State Budgetary Institution «301 VKG of the Ministry of Defense» in Khabarovsk for the period 2019-2021.

The purpose of the study to identify imbalances in the immune system in young patients with acute respiratory infection (ARI), and to develop a mathematical model of ROC analysis to use at the stages of hospitalization.

Material and methods. The study included 120 patients, 90 of whom had clinical manifestations of ARI of various etiologies and 30 were healthy young people. Verification of ARI was carried out by the PCR method, and the concentrations of immunological factors were also determined using ELISA methods.

Results and discussion. In the discriminatory analysis of statistical processing, only 13 clinical and laboratory parameters were identified as factors determining the development of immune dysregulation with persistence of rhinitis ($p < 0,001$). For the selected parameters, diagnostic values were calculated and a mathematical model of the immune dysregulation model with persistence of rhinitis was constructed, which has a high level of reliability – 95%.

Conclusion. The ROC model of immune dysregulation analysis with a risk $\geq 80.0\%$ will form an imbalance of immunological factors (MCP-1 (CCL2) levels ≥ 360.0 ng/ml & IL-8 ≥ 10.9 pg/ml) affecting the persistence of rhinitis and the likelihood of developing a relapse of the disease, the so-called positive result.

Key words: acute respiratory infection, rhinitis, ROC analysis, immunological profile.

Модели логистической регрессии стали неотъемлемой частью исследовательского арсенала современной науки. Модели применяются в различных областях науки и техники. Прогнозирование развития осложнений при использовании данного способа является наиболее простым и понятным, так как на полученном изображении видна корреляция между специфичностью и чувствительностью, которая при идеальных значениях стремится к 100%. Меняя параметры кривой, можно повышать чувствительность и специфичность для улучшения полученного результата.

На фоне развития доказательной медицины ROC-анализа стало дополнительным критерием оценки качества медицинской помощи.

Кривые рабочей характеристики приемника или ROC-кривые являются стандартными статистическими инструментами для анализа маркеров заболеваний. Площадь под кривой ROC (AUC) является популярной мерой диагностической точности, которая представляет собой оценку вероятности правильного ранжирования пары субъектов: одного, извлеченного из класса больных лиц, и другого, извлеченного из класса здоровых лиц [1].

При оценке новых диагностических тестов или перепрофилировании существующих для различных клинических сценариев врачи оценивают эффективность теста, которая в анализах диагностической точности называ-

ется индексными тестами. Индексные тесты могут охватывать различные элементы, такие как показатели сывороточных маркеров, полученные при анализе образцов крови, радиологическая визуализация, конкретные клинические результаты или правила принятия клинических решений [2].

Несмотря на то, что кривая ROC и полученная площадь под кривой (AUC) дают краткое представление о диагностической пользе индексного теста, врачи могут столкнуться с трудностями при интерпретации этих значений [3].

Оценивая развитие осложнений у пациентов с острыми респираторными инфекциями (ОРИ), нами была предложена одна из моделей для оценки иммунологического звена и развития риска тяжелого течения с помощью построения ROC кривой. Такая модель может быть использована для прогнозирования развивающихся осложнений у пациентов с ОРИ, что облегчит работу врачей стационарных отделений.

Цель исследования – выявить дисбаланс иммунологической системы у пациентов молодого возраста с ОРИ, а также разработать математическую модель ROC-анализа для использования ее на этапах госпитализации.

Материал и методы

В исследование было включено 120 человек призывников, из них 90 с клиническими проявлениями ОРИ различной этиологии и 30 – здоровых молодых людей. У пациентов было взято информированное добровольное согласие, утверждённое локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 10 апреля 2021 г.). Забор крови и исследование методом ПЦР диагностики проводилось у призывников срочной службы на базе ФГКУ «301 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны г. Хабаровска в период 2019-2021 гг.

Определение этиологии ОРИ проводилось методом ПЦР с помощью набора реагентов для выявления возбудителей ОРВИ «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (Россия, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, регистрационное удостоверение №ФРС 2011/11258).

Иммунологические показатели в сыворотке крови оценивали методом ИФА на анализаторе EVOLIS Твин Плюс (Фирма «BioRad», Франция) с использованием наборов реагентов фирмы CUSABIO (США и Китай). В контрольной группе определяли референтные значения иммунологических показателей [4].

Статистическая обработка данных про-

водилась по программам «SAS» (Statistical Analysis System) и «GraphPadPrism 6.01». Обработку выполняли в программном пакете StatSoft Statistica 12.0 Статистический анализ проводился с помощью пакетов Excel и Statistica 10.0. Для оценки показателей использовали методы описательной статистики, тест Вилкосона, критерий Манна–Уитни и тест Фридмана.

Результаты и обсуждение

У 57,47% пациентов (у 50 из 90) заболевание протекало в виде моно-инфекции. У остальных пациентов 42,53% (у 37 из 87) определялась комбинация двух респираторных вирусов, самая частая комбинация – сочетание риновирусной и парагриппозной инфекций – 35,14%.

При дискриминационном анализе статистической обработки только 13 клинико-лабораторных показателей (табл. 1) были определены как факторы, определяющие развитие иммунной дисрегуляции с сохранением ринита ($p < 0,001$). Для отобранных показателей были рассчитаны диагностические значения и построена математическая модель иммунной дисрегуляции с сохранением ринита, имеющая высокий уровень достоверности – 95%.

В табл. 1 представлены клинико-иммунологические критерии, которые влияют на развитие иммунной дисрегуляции. При этом влияние статистической значимости на сохранение в клинической картине ринита с развитием иммунной дисрегуляции отмечено в интервале уровня риска от 89,2 до 97,1%. Под воздействием влияния факторов риска сохранение ринита с формированием иммунной недостаточности увеличиваются от 89,2 до 97,1%. Факторами формирования иммунной дисрегуляции при повышении уровня риска от 91,3 до 95,3% являются: распределение тромбоцитов по V, $PDW \geq 10,6$, средний объём тромбоцитов, $MPV \geq 7,8$ мкм³ и уровень моноцитарного хемотаксического фактора-1 MCP-1 (CCL2) $< 360,0$ нг/мл. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска сохранения ринита с формированием иммунной дисрегуляции более чем в 1,4 раза.

С помощью дерева решений (рис. 1) было выделено 4 рискованных класса формирования иммунной дисрегуляции при сохранении ринита с уровнем абсолютного риска от 33,3-96,3% с помощью следующих трёх влияющих факторов: уровни моноцитарного хемотаксического фактора-1 MCP-1 (CCL2), лимфоцитов и интерлейкина 8 (табл. 2).

Таблица 1

Ведущие клинико-лабораторные показатели, формирующие иммунную дисрегуляцию при сохранении ринита

Фактор	Ринит: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р	Хи квадрат
	Фактор: Нет	Фактор: Есть				
Клинические критерии						
Лихорадка (>39°C), дни < 1,0	2 (50,0%)	74 (89,2%)	39,2 (-10,3; 88,6)%	1,78 (0,67; 4,76)	0,0214*	5,2974
Температура на 4-й день заболевания <38,5°C	5 (62,5%)	71 (89,9%)	27,4 (-6,8; 61,6)%	1,44 (0,84; 2,47)	0,0264*	4,9282
Температура на 5-й день заболевания <37,5°C	10 (71,4%)	66 (90,4%)	19,0 (-5,6; 43,6)%	1,27 (0,90; 1,78)	0,0503	3,8324
Кашель на 2-й день заболевания <1,0	47 (82,5%)	29 (96,7%)	14,2 (2,4; 26,0)%	1,17 (1,02; 1,34)	0,0580	3,5936
Лабораторные критерии						
Распределение тромбоцитов по V, PDW ≥ 10,6	15 (65,2%)	61 (95,3%)	30,1 (10,0; 50,2)%	1,46 (1,08; 1,98)	0,0002*	13,8743
Средний объём тромбоцитов, MPV ≥ 7,8 мкм ³	3 (42,9%)	73 (91,2%)	48,4 (11,2; 85,6)%	2,13 (0,90; 5,02)	0,0002*	13,6478
МСР-1 (CCL2) < 360,0 нг/мл	14 (66,7%)	60 (93,8%)	27,1 (6,1; 48,1)%	1,41 (1,03; 1,92)	0,0013*	10,2943
Лимфоциты, LYM ≥ 19,3	15 (71,4%)	61 (92,4%)	21,0 (0,6; 41,3)%	1,29 (0,98; 1,71)	0,0117*	6,3582
Лейкоциты, WBC ≥ 5,7	27 (77,1%)	49 (94,2%)	17,1 (1,8; 32,4)%	1,22 (1,01; 1,48)	0,0187*	5,5305
IL-8 < 8,1 пг/мл	40 (80,0%)	34 (97,1%)	17,1 (4,8; 29,5)%	1,21 (1,05; 1,41)	0,0205*	5,3703
Нейтрофилы, GRA < 79,7	13 (72,2%)	63 (91,3%)	19,1 (-2,7; 40,8)%	1,26 (0,94; 1,70)	0,0301*	4,7064
Гемоглобин, HGB ≥ 13,8 грамм/децилитр	9 (69,2%)	67 (90,5%)	21,3 (-4,7; 47,3)%	1,31 (0,90; 1,89)	0,0330*	4,5462
Гематокрит, HCT ≥ 40,3%	14 (73,7%)	62 (91,2%)	17,5 (-3,4; 38,4)%	1,24 (0,94; 1,64)	0,0425*	4,1140

p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

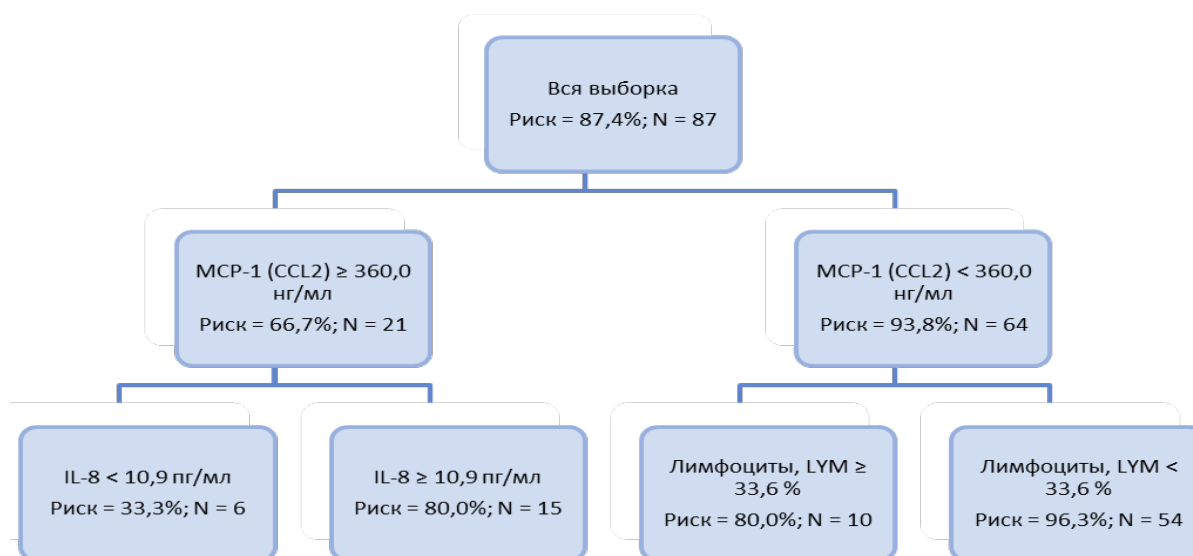


Рис. 1. «Дерево решений» классификации формирования иммунной дисрегуляции при сохранении ринита.
Уровень риска всей выборки при комбинации 3-х факторов (уровень интерлейкина-8, уровень моноцитарного хемотаксического фактора-1 МСР-1 (CCL2), уровень лимфоцитов)

Наиболее высокий относительный риск (риск = 96,3%, n = 54) формирования иммунной дисрегуляции с сохранением ринита наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: уровень лимфоцитов, LYM $< 33,6\%$ и уровень моноцитарного хемотаксического фактора-1 МСР-1 (CCL2) $< 360,0$ нг/мл. Наименьшие значения показателя отно-

сительного риска (риск = 33,3%, n = 6) формирования иммунной дисрегуляции с сохранением ринита наблюдается для следующей комбинации факторов: уровень моноцитарного хемотаксического фактора-1 МСР-1 (CCL2) $\geq 360,0$ нг/мл. и уровень интерлейкина 8, IL-8 $< 10,9$ пг/мл. У 25 пациентов уровень риска находился на среднем уровне.

Отсортированные рискованные классы пациентов с формированием иммунной дисрегуляции при сохранении ринита по убыванию риска

Показатели рискованного класса	Объем класса (n)	Доля класса в целом по выборке, %	Риск, %
MCP-1 (CCL2) < 360,0 нг/мл & Лимфоциты, LYM < 33,6 %	54	63,5%	96,3%
MCP-1 (CCL2) ≥ 360,0 нг/мл & IL-8 ≥ 10,9 пг/мл	15	17,6%	80,0%
MCP-1 (CCL2) < 360,0 нг/мл & Лимфоциты, LYM ≥ 33,6 %	10	11,8%	80,0%
MCP-1 (CCL2) ≥ 360,0 нг/мл & IL-8 < 10,9 пг/мл	6	7,1%	33,3%

Формирование модели иммунной дисрегуляции с сохранением ринита в модели AuROC, равной 0,86 (табл. 3), позволяет считать, что смоделированное «дерево решений» имеет среднее прогностическое качество. Модель иммунной дисрегуляции при риске ≥ 80,0% будет отражать дисбаланс иммунологических факторов (уровни MCP-1 (CCL2) ≥ 360,0 нг/мл & IL-8 ≥ 10,9 пг/мл), влияющих на сохранение ринита, а при сохранении дисбаланса иммунологических факторов возможно развитие рецидива болезни (рис. 2). При таком подходе в 93,1% случаев будет правильно идентифицироваться положительный результат и в 66,7% случаев – отрицательный. Диагностическая ценность показателя оценивается как средняя (AUC = 0,86); чувствительность – высокая (93,1%), специфичность – высокая (66,7 %).

Таблица 3

Показатели качества ROC-кривой с формированием иммунной дисрегуляции с сохранением ринита

Точка отсечения, %	80,0
AuROC	0,86
Чувствительность, %	93,1
Специфичность, %	66,7
Эффективность, %	79,9

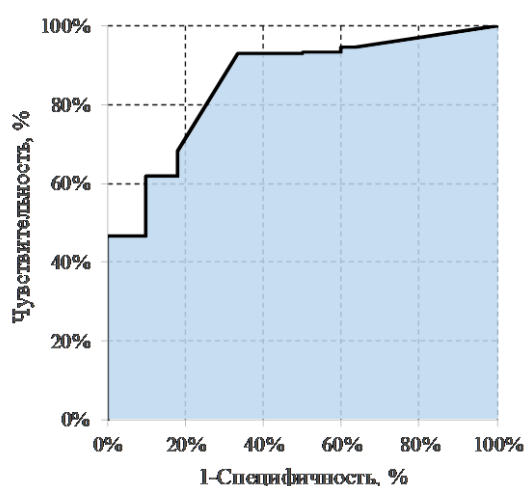


Рис. 2. ROC-кривая формирования иммунной дисрегуляции с сохранением ринита

Низкая концентрация иммунологических факторов, выявленных при исследова-

нии, свидетельствует о сохранении клинической картины и об отсутствии формирования полноценного иммунитета к ОРВИ. В связи с этим возможны рецидивы заболевания ОРВИ через некоторое время, так как общая среда проживания может формировать возникновение новых групповых вспышек заболевания.

Заключение

Несмотря на свою популярность, кривая ROC-анализа часто подвергается критике. Её интерпретация была проблемой с момента ее введения в медицину. Значение кривой ROC-анализа обычно описывается как вероятность того, что прогнозируемый риск правильно идентифицирует случайную пару больного и здорового человека. Эта вероятность считается клинически нерелевантной, поскольку врачи никогда не имеют двух случайных людей в своем кабинете. Врачей интересуют только клинически значимые значения кривой ROC, а не те значения, которые не превышают заданные значения [5,6].

При построении моделей ROC-кривая была проверена эффективностью формулы прогнозирования развития ОРВИ с формированием иммунной недостаточности с сохранением ринита, с таким сочетанием чувствительности и специфичности, чтобы можно было ее использовать на этапах госпитализации. Концентрация уровня хемокинов определяла развитие длительности клинических симптомов у пациентов. Прогностическая модель направлена на определение тяжелого течения ОРВИ у госпитализированных пациентов. Формирование иммунного дисрегулирования за счет отсутствия должной выработки хемокинового звена и развития тромбоцитопении вследствие воздействия ОРВИ на иммунокомпетентный организм (смена привычного места жительства, скученность проживания в условиях прохождения военной службы) может увеличивать продолжительность нахождения в госпитале пациентов молодого возраста, проходящих срочную службу.

Сведения об авторах статьи:

Рыкова Ольга Александровна – д.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, главный внештатный аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения Тюменской области. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: richkovaola@mail.ru.

Сизов Дмитрий Анатольевич – врач-инфекционист ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2 ДЗМ». Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15. E-mail: king_rhobar_3@inbox.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bamber, D. The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristic graph. / Bamber, D. // J Math Psychol. – 1975. – Vol. 12. – P.387-415.
2. Knottnerus JA, Buntinx F. 2nd ed. Singapore: Wiley-Blackwell BMJ Books; 2009. The Evidence Base of Clinical Diagnosis: Theory and Methods of Diagnostic Research.
3. Çorbacıoğlu Ş.K. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. / Çorbacıoğlu ŞK, Aksel G. // Turk J Emerg Med. – 2023. – Vol.23. №4. – P. 195-198.
4. Факторы риска тяжелого и затяжного течения острых респираторных вирусных инфекций у пациентов молодого возраста / О.А. Рычкова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 56-63.
5. Hanley J.A. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve / Hanley JA, McNeil BJ.// Radiology. – 1982. – Vol.143. – P. 29-36.
6. Parikh C.R. Key concepts and limitations of statistical methods for evaluating biomarkers of kidney disease /Parikh CR, Thiessen-Philbrook H. // J Am Soc Nephrol. – 2014. – Vol.25, №16. – P. 21-29.

REFERENCES

1. Bamber D. The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristic graph. J Math Psychol 1975; 12:387-415. (in Engl).
2. Knottnerus JA, Buntinx F. 2nd ed. Singapore: Wiley-Blackwell BMJ Books; 2009. The Evidence Base of Clinical Diagnosis: Theory and Methods of Diagnostic Research. (in Engl).
3. Çorbacıoğlu ŞK, Aksel G. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. Turk J Emerg Med. 2023 Oct 3;23(4):195-198. doi: 10.4103/tjem.tjem_182_23. PMID: 38024184; PMCID: PMC10664195 (in Engl).
4. Rychkova O.A. [et al.] Risk factors for severe and protracted course of acute respiratory viral infections in young patients. Infectious diseases: news, opinions, training. 2022;11(4):56-63. (in Russ.).
5. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology 1982; 143:29-36. (in Engl).
6. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H. Key concepts and limitations of statistical methods for evaluating biomarkers of kidney disease. J Am Soc Nephrol 2014;25:1621-29. (in Engl).

УДК 616.61-008.6

© А.А. Коновалова, 2025

А.А. Коновалова

КОНЦЕНТРАЦИЯ БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК: В₂-МИКРОГЛОБУЛИНА, ЦИСТАТИНА С И АЛЬБУМИНА В МОЧЕ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ КОЖИ

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Чита

В первые сутки после получения ожоговой травмы трудно диагностировать острое повреждение почек (ОПП), в связи с этим необходим поиск новых биомаркеров, которые могут указать на начавшееся повреждение почек. Современным направлением в диагностике острого повреждения почек является изучение уровня новых биомаркеров, которые могут выявить субклиническую форму ОПП и отразить динамику состояния почечной паренхимы на разных стадиях течения ожоговой болезни. В этом контексте наибольший интерес представляют альбумин, В₂-микроглобулин и цистатин С, определяемые в моче.

Цель. Проанализировать динамические изменения уровней альбумина, В₂-микроглобулина и цистатина С в моче в разные стадии течения ожоговой болезни у пациентов после термической травмы.

Материал и методы. В данном исследовании участвовали 74 пациента с тяжелыми ожогами кожи. Исследование концентрации белков проводили методом мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре.

Результаты. Представленные биомаркеры продемонстрировали кратное увеличения концентрации на всех стадиях ожоговой болезни.

Выводы. Исследуемые белки могут служить предиктором развития острого повреждения почек на всех стадиях ожоговой болезни.

Ключевые слова: острое повреждение почек, термические ожоги кожи, В₂-микроглобулин, цистатин С, альбумин.

A.A. Konovalova

CONCENTRATION OF BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURY: B₂-MICROGLOBULIN, CYSTATIN C AND ALBUMIN IN URINE OF PATIENTS WITH THERMAL SKIN BURNS

On the first day after a burn injury, it is difficult to diagnose acute kidney injury (AKI), which requires the search for new biomarkers that can indicate the onset of kidney damage. A modern trend in the diagnosis of acute kidney injury is the study of the level of new biomarkers that can identify the subclinical form of AKI and reflect the dynamics of the renal parenchyma at different stages of the course of burn disease. In this context, albumin, В₂-microglobulin, and cystatin C, which are detectable in urine, are of the greatest interest.

Objective. To analyze dynamic changes in urine levels of albumin, В₂-microglobulin, and cystatin C at different stages of burn disease in patients with thermal trauma.

Material and methods. This study involved 74 patients with severe skin burns. Protein concentration was studied by multiplex analysis on a flow cytofluorimeter.

Results. The new biomarkers demonstrated a multiple increase in concentration at all stages of burn disease.

Conclusions. The studied proteins can serve as a predictor of the development of acute kidney injury at all stages of burn disease.

Key words: acute kidney injury, thermal skin burns, В₂-microglobulin, cystatin C, albumin.

В современных реалиях термическая травма последние пять лет занимает с 6-го по 4-е места в структуре общего травматизма среди взрослого населения [1]. Уровень летальности пациентов в реанимационных отделениях достигает 40%, из которых треть погибает в результате развития острого повреждения почек (ОПП) [2,3]. В клинической практике диагностика ОПП основывается на определении факта повышения порога концентрации сывороточного креатинина и снижения суточного диуреза. Следует подчеркнуть, что имеются ограничения в использовании данных показателей при диагностике ОПП [3]. Демографические, антропометрические данные, наличие хронических заболеваний, требующие приема лекарственных препаратов, влияют на изменение уровня креатинина. В лечении пациентов с термической травмой проводят гормональную, инфузионную, антибактериальную терапию, которая оказывает влияние на уровень креатинина сыворотки крови, что может привести к искажению полученных данных и замедлению диагностики ОПП. Возрастание концентрации креатинина происходит при гибели более половины нефронов почечной ткани [4]. При обширных и/или глубоких ожогах суточный диурез снижается, в том числе и за счёт потери плазмы с кожных покровов, что не в полной мере может указывать на ОПП [4].

В соответствии с протоколами диагностики ОПП у пациентов определяются биохимические показатели (уровень диуреза и скорость клубочковой фильтрации). Они не дополняются показателями, полученными при анализе мочи, так как они не являются общепринятыми диагностическими критериями при развитии острого повреждения почек. Предикторы повреждения почек, определяемые в моче, такие как альбумин, β_2 -микроглобулин, цистатин С изучались при таких патологиях, как преэклампсия, сахарный диабет, ожирение, но не исследовались в доступной нам литературе при тяжелых термических ожогах кожи [6-8].

Цистатин С, альбумин, β_2 -микроглобулин – это белки, которые топографически определяют состояние клубочка (альбумин) и проксимального канальца (цистатин С, β_2 -микроглобулин).

Цистатин С является индикатором количественной оценки тяжести канальцевых нарушений из-за способности полностью реабсорбироваться в проксимальных канальцах, за счет чего его концентрация в моче обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации [9].

Белок β_2 -микроглобулин входит в состав поверхностных антигенов клеточных ядер, в сыворотке крови концентрация поддерживается на постоянном уровне, а при экскреции с мочой определяется в следовых количествах. Так же, как и цистатин С, β_2 -микроглобулин легко фильтруется в клубочках почек и катаболируется проксимальным канальцем. Увеличение мочевой экскреции данного белка свидетельствует о нарушении функции канальцевого аппарата почки, за счёт чего данный показатель активно используется как маркер поражения почечной ткани и исследуется при хронических заболеваниях почек [10].

Альбумин – белок сыворотки крови, который выполняет важную транспортную функцию в переносе гормонов и жирных кислот. Экскреции с мочой поддается только небольшой процент альбумина, так как из-за большой молекулярной массы он не проходит через здоровый почечный клубочек. Из этого следует, что увеличение концентрации альбумина в моче отражает поражение почечного клубочка [11].

Целью исследования являлся анализ уровней альбумина, β_2 -микроглобулина и цистатина С в моче в разные стадии течения ожоговой болезни у пациентов с термической травмой.

Материал и методы

В исследование вошли 109 пациентов, 74 из них получили тяжёлую термическую травму I, II и III степеней с площадью поражения кожных покровов 33,0% (30,0; 45,0), из них не менее 15% – область глубокого ожога. Пациенты лечились в соматических стационарах г. Читы: ГУЗ «Городская клиническая больница №1» и ГУЗ «Краевая клиническая больница» в период с сентября 2021 года по декабрь 2024 года. В группе пациентов с термическими ожогами кожи было 47 (63,5%) мужчин и 27 (36,5%) женщин, средний возраст которых составил 42,0 (21,0;53,5) года. В группу контроля вошли 35 здоровых лиц: 21 (60,0%) мужчина, 14 (40,0%) женщин, их средний возраст составил 36,0 (28;53) года.

Пациенты принимали участие в исследовании добровольно, в соответствии с позициями биомедицинской этики и по эталону Хельсинкской декларации. Проведена независимая этическая экспертиза в Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего профессионального образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №117 от 10 ноября 2021 г.). В исследование не включались пациенты с установленными аномалиями и хрони-

ческими заболеваниями почек, системными заболеваниями, другими видами травм, онкологическими заболеваниями, беременные женщины, пациенты с острыми заболеваниями (респираторно-вирусная, гнойно-воспалительная инфекции).

Исследование включало определение уровней β_2 -микроглобулина, цистатина С, альбумина в моче. Биологический материал был взят в момент поступления, после катетеризации мочевого пузыря, в последующие стадии течения ожоговой болезни пациенты чаще всего мочились самостоятельно в моче-приемник. Концентрация биомаркеров при ОПП определялась методом проточной цитометрии на аппарате CytoFlex LX (Beckman Coulter, США) и панели Human Kidney Function Panel 1 Mix фирмы BioLegend (США). Уровень креатинина определялся в клинике сразу после сбора крови с помощью метода Яффе по реакции с пикриновой кислотой на аппарате AU-680 (Мед Тех Альянс, Россия). Подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили по формуле Кокрофта-Голта.

Объем суточной мочи собирался в моче-приемник. Диурез фиксировался в листе наблюдения за больным.

Определение указанных параметров проводили в период ожогового шока (1-е и 3-е сутки); ожоговой токсемии (7-10-е сутки), ожоговой септикотоксемии (18-21-е сутки) после получения термической травмы. Дополнительно в период ожогового шока уровень креатинина был измерен дважды: при поступлении и спустя 48 часов после травмы. Уровень данных показателей был определен и у здоровых лиц однократно.

Статистически анализ был выполнен в программе «IBM SPSS Statistics Version 25.0». Обработку данных проводили непараметрическим методом Манна–Уитни с учетом поправки Бонферрони для сравнения исследуемой группы с группой контроля. Для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой использовали стандартизованную оценку Z-score [12]. Для определения корреляционных связей использовали коэффициент Спирмена [13]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

При поступлении пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии был проанализирован уровень сыровоточного креатинина, который составил 96,0 (85;103) мкмоль/л, $U=297,0$, $p < 0,001$, но на вторые сутки концентрация возросла до 134,0 (124;147) мкмоль/л $U=34,0$, $p < 0,001$, показатель Z-score составил

$Z=-7,1$; $p < 0,001$. В группе здоровых лиц уровень креатинина был равен 75,0 (71;77) мкмоль/л. На стадии токсемии у пациентов исследуемой группы среднее значение уровня этого показателя было равно 86 (81;90) мкмоль/л $U=322$ $p < 0,001$, а в период септикотоксемии – 82 (74;83) мкмоль/л $U=580$ $p < 0,001$.

При поступлении объем мочи за 24 часа у пациентов составил 400,0 (350;512) мл $U=0,0$; $p < 0,001$, при этом в группе контроля данный показатель составил 2000,0 (1950;2100) мл. В динамике суточный диурез нарастал до 1450 (1200;2000) мл $U=508$, $p < 0,001$ и 1600 (1150;2000) мл $U=531$, $p=0,009$ в период острой ожоговой токсемии и септикотоксемии, соответственно.

По уровню креатинина был произведен расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), который был равен 81,0 (67;94) мл/мин $U=426,0$, $p < 0,001$, затем СКФ снизилась и на вторые сутки достигла показателя 52,0 (40;64) мл/мин $U=34,0$, $p < 0,001$ и $Z=-7,1$; $p < 0,001$. В группе контроля СКФ была равна 103,0 (93;112) мл/мин. В период токсемии СКФ возрастала, но не достигала значения группы здоровых лиц – 90 (75;107) мл/мин $U=742$ $p=0,002$. На стадии септикотоксемии СКФ составила 99 (88; 115) мл/мин $U=922$ $p=0,5$.

Концентрация β_2 -микроглобулина в моче у пациентов с ожогами кожи максимально возрастала в период ожогового шока. В периодах токсемии и септикотоксемии показатель снижался, но при этом значения в группе контроля не были достигнуты (см. таблицу).

Уровень цистатина С соответствовал максимальным значениям в период ожогового шока и токсемии и несколько уменьшился в динамике в период ожоговой септикотоксемии (см. таблицу).

Мы отметили кратные увеличения содержания альбумина в моче у пациентов с термической травмой, при этом максимально высокие значения были в период ожоговой септикотоксемии (см. таблицу).

Нами обнаружена прямая высокая корреляционная взаимосвязь ($r = 0,8$; $p < 0,001$) концентрации β_2 -микроглобулина и уровня креатинина во все периоды ожоговой болезни.

Выявлена связь альбумина и объема суточного диуреза в период ожогового шока, токсемии и септикотоксемии, при этом в период ожогового шока и ожоговой септикотоксемии была выявлена обратная высокая связь ($r = -0,8$ и $r = -0,7$; $p < 0,001$ соответственно). В период ожоговой токсемии обнаружилась заметная обратная корреляционная взаимосвязь ($r = -0,6$; $p < 0,001$).

Концентрация альбумина, β_2 -микроглобулина, цистатина С в моче у больных с термическими ожогами кожи

Показатель	Группа контроля (n=35)	Пациенты с термическими ожогами кожи			Тестовая статистика	
		Ожоговый шок (n=74)	Острая ожоговая токсемия (n=68)	Ожоговая септико- токсемия (n=60)	Манна–Уитни	Z-score
β_2 -микро- глобулин нг/мл	325 (223; 449)	5943 (4466; 8654)	4542 (3377; 6547)	2396 (1774; 3213)	$U_{K-1}=0,0$ $p_{K-1}=0,01$ $U_{K-2}=20,0$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=61,5$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-2}=-2,4$ $p_{1-2}=0,02$ $Z_{1-3}=-4,7$ $p_{1-3}<0,001$ $Z_{2-3}=-4,5$ $p_{2-3}<0,001$
Альбумин мг/л	1 (0; 5)	247 (171; 289)	650 (354; 756)	657 (558; 768)	$U_{K-1}=0$ $p_{K-1}=0,005$ $U_{K-2}=0$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=0$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-2}=-6,7$ $p_{1-2}<0,001$ $Z_{1-3}=-6,6$ $p_{1-3}<0,001$ $Z_{2-3}=-1,7$ $p_{2-3}=0,09$
Цистатин С нг/мл	75 (35; 97)	1307 (1177; 1499)	1284 (1163; 1435)	1189 (1082; 1270)	$U_{K-1}=28$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=25$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=108$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-2}=-2,7$ $p_{1-2}=0,007$ $Z_{1-3}=-3,8$ $p_{1-3}<0,001$ $Z_{2-3}=-3,6$ $p_{2-3}=0,002$

Примечание. Критерии Манна–Уитни рассчитывали для сравнения группы больных с термическими ожогами кожи с группой контроля; Z-score – для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой.

Определена обратная высокая корреляционная связь цистатина С с уровнем креатинина во все периоды ожоговой болезни: ожоговый шок – ($p = -0,9$; $p < 0,001$); ожоговая токсемия ($p = -0,8$; $p < 0,001$) и ожоговая септико-токсемия ($p = -0,7$; $p < 0,001$).

Обсуждение

При диагностике острого повреждения почек в клинической практике, согласно клиническим рекомендациям по острому повреждению почек, традиционные маркеры часто демонстрируют задержку в его обнаружении. Поскольку изменения концентрации креатинина становятся заметными лишь после существенного повреждения почечной паренхимы, а уровень диуреза при термической травме может существенно снижаться. По данным нашего исследования концентрации β_2 -микроглобулина и цистатина С в период ожогового шока были максимально высокие, далее уровень биомаркеров при течении ожоговой болезни снижался. Такая динамика обусловлена повреждением проксимальных канальцев почки. Цистатин С и β_2 -микроглобулин относятся к группе низкомолекулярных белков, которые свободно всасываются в проксимальные канальца и практически не выделяются с мочой в норме [15].

Появление альбумина в моче взаимосвязано с повреждением клубочка почки, при этом пик концентрации приходится на период септико-токсемии [15].

Нами установлены корреляционные связи между концентрацией специфических белков (β_2 -микроглобулина, цистатина С и альбумина) и общепринятыми критериями диагностики острого повреждения почечной ткани. Предложенные биомаркеры (β_2 -

микроглобулин, цистатин С и альбумин) отражают развитие ОПП на более ранних стадиях, что критически важно для своевременного начала лечения и улучшения прогноза. В частности, β_2 -микроглобулин (небольшой белок) свободно фильтрующийся в клубочках, повышается при повреждении почечных канальцев, что свидетельствует о нарушении их функции еще до значительного изменения уровня креатинина. Цистатин С, ингибитор цистеиновых протеиназ, также чувствителен к снижению СКФ, показывая изменения на более ранних этапах ОПП, чем креатинин. Альбумин традиционно рассматривается как показатель общего состояния организма, его повышенная экскреция с мочой (протеинурия) может указывать на повреждение почечного фильтрационного барьера и служить ранним признаком ОПП. Использование этих трёх биомаркеров в комплексе позволяет получить более полную и раннюю картину повреждения почек.

В литературе отсутствуют данные об использовании указанных биомаркеров в диагностике поражения почек при ожоговой болезни.

Выводы

Исследуемые белки β_2 -микроглобулин, цистатин С и альбумин в моче могут служить предиктором развития острого повреждения почек во всех стадиях ожоговой болезни. Динамика концентраций которых имеют высокую степень корреляции с общепринятыми показателями – креатинином, СКФ и объемом суточного диуреза. Имея такие данные, клиницисты получают возможность ранней диагностики, профилактики и лечения острого повреждения почек у больных с термическими ожогами кожи.

Сведения об авторе статьи:

Коновалова Алина Анатольевна – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а. E-mail: kuzmina-aa@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Putra, O.N Rifle criteria for acute kidney injury in burn patients: Prevalence and Risk Factors / O.N Putra., I.D. Saputro, D. Diana // Ann Burns Fire Disasters. – 2021. – Vol. 34, №3. – P.252-258.
- Clinical characteristics and risk factors for severe burns complicated by early acute kidney injury / B. Chen [et al.] // Burns. – 2020. – Vol.46, №5. – P.1100-1106.
- Острое повреждение почек у пациентов с ожогами, поступивших в отделение интенсивной терапии: систематический обзор и мета-анализ / Т. Фолькестад [и др.] // Интенсивная терапия. – 2020. – Т. 24. – С.1-11.
- Острое повреждение почек. В кн.: Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. / А.В. Смирнов. [и др.] // Нефрология: клинические рекомендации: М.: «ГЭОТАР-Медия». – 2020. – С. 561-617.
- Острое почечное повреждение у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1. / А.В. Мальярчиков [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т.3. – С.53-59.
- Коваль, М.Г. Нарушения функции почек в остром периоде ожоговой болезни и их прогностическое значение / М.Г. Коваль., Е.Ю. Сорокина, С.В. Тащюк // Медицина неотложных состояний. – 2019. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-funktsii-pochek-v-ostrom-periode-ozhogovoy-bolezni-i-ih-prognosticheskoe-znachenie> (дата обращения: 08.08.2024 г.)
- Onovughakpo-Sakpa, E.O. Cystatin-c, Beta-2-Microglobulin, and Other Determinants of Renal Function in Preeclampsia / E.O. Onovughakpo-Sakpa, E. Ayinbuomwan // Nigerian Journal of Experimental and Clinical Biosciences. – 2022. – Vol.10, №2. – P. 47-52.
- Luke, B.S. A comparative study of serum cystatin C levels in Type 2 diabetes mellitus with and without microalbuminuria / B.S. Luke, A.C. John // Asian Journal of Medical Sciences. – 2023. – Vol.14, №10. – P. 83-88.
- Mishra, O.P. Microalbuminuria and serum cystatin C: Biomarkers for early detection of kidney injury in children with obesity / O.P. Mishra, R. Prasad // The Indian Journal of Pediatrics – 2020. – Vol. 87 №12. – P. 991-992.
- Бета-2-микроглобулин как биомаркер при хронической болезни почек / И.Т. Муркамилов [и др.] // The Scientific Heritage – 2021 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/beta-2-mikroglobulin-kak-biomarker-pri-hronicheskoy-bolezni-pochek> (дата обращения: 20.08.2024 г.)
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Conversion of urine protein–creatinine ratio or urine dipstick protein to urine albumin–creatinine ratio for use in chronic kidney disease screening and prognosis: an individual participant–based meta-analysis / K. Sumida [et al.] // Annals of internal medicine – 2020. – Vol. 173, №6. – P. 426-435.
- Мудров, В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А. Мудров // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 1. – С.140-150.
- Мудров, В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А.Мудров // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 2. – С. 169-176.
- Early acute kidney injury following major burns / G. Ho [et al.] // Journal of Burn Care and Research. – 2021. – Vol.42 №2. – P. 126-134.
- Повреждение почек при ожоговой болезни. Часть 2. Биохимические маркеры (обзор литературы). / О.В. Кравец [и др.]. // Поч-ки. – 2024. – Т.13, №1. – С. 80-88.

REFERENCES

- Putra O.N., Saputro I.D., Diana D. Rifle Criteria For Acute Kidney Injury In Burn Patients: Prevalence And Risk Factors. Ann Burns Fire Disasters. 2021; 34(3):252-258. PMID: 34744541; PMCID: PMC8534303. (in Engl)
- Chen B., Zhao J., Zhang Z. [et al.] Clinical characteristics and risk factors for severe burns complicated by early acute kidney injury. Burns. 2020; 46(5):1100-1106. doi: 10.1016/j.burns.2019.11.018. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31839503. (in Engl)
- Volkestad T., Brurberg K. G., Nordhuus K. M., Tveiten K. K., Guttormsen A. B., Os, I. And Beitland S. Acute kidney injury in burn patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. Intensive care. 2020; 24: 1-11. (in Engl)
- Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Shilov E.M., Rumyantsev A.Sh., Yesayan A.M., Kayukov I.G. [et al.]; Acute kidney injury. In: Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. Nephrology Clinical recommendations: Moscow: GEOTAR-Media; 2020: 561-617. (in Russ)
- Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Tereshkov P.P., Kazantseva L.S. Acute renal injury in patients with pneumonia against the background of influenza a/h1n1. Acta Biomedica Scientifica. 2021.3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostroe-pochechnoe-povrezhdenie-u-bolnyh-pnevmoniyami-na-fone-grippa-a-h1n1> (Accessed 20 august 2024). (in Russ)
- Koval M.G., Sorokina E.Yu., Tatsyuk S.V. Renal dysfunction in the acute period of burn disease and their prognostic significance in emergency medicine. 2019. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-funktsii-pochek-v-ostrom-periode-ozhogovoy-bolezni-i-ih-prognosticheskoe-znachenie> (Accessed 20 august 2024). (in Russ)
- Onovughakpo-Sakpa E. O., Ayinbuomwan E. Cystatin-c, Beta-2-Microglobulin, and Other Determinants of Renal Function in Preeclampsia Nigerian Journal of Experimental and Clinical Biosciences. 2022; 10(2): 47-52. (in Engl)
- Luke B. S., John A. C. A comparative study of serum cystatin C levels in Type 2 diabetes mellitus with and without microalbuminuria Asian Journal of Medical Sciences. 2023;14(10): 83-88. (in Engl)
- Mishra, O. P., & Prasad, R. Microalbuminuria and serum cystatin C: Biomarkers for early detection of kidney injury in children with obesity. The Indian Journal of Pediatrics. 2020; 87(12): 991-992. (in Engl)
- Murkamirov I.T., Aitbaev K.A., Murkamirova Zh.A., Fomin V.V., Yusupov F.A. Beta-2-microglobulin as a biomarker in chronic kidney disease. The Scientific Heritage. 2021. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/beta-2-mikroglobulin-kak-biomarker-pri-hronicheskoy-bolezni-pochek> (Accessed 20 august 2024). (in Russ)
- Sumida, K., Nadkarni, G. N., Grams, M. E., Sang, Y., Ballew, S. H., Coresh, J.. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Conversion of urine protein–creatinine ratio or urine dipstick protein to urine albumin–creatinine ratio for use in chronic kidney disease screening and prognosis: an individual participant–based meta-analysis. Annals of internal medicine. 2020; 173(6): 426-435. (in Engl)
- Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. Zabaikalsky medical Bulletin. 2020; 1: 140-150. DOI: 10.52485/19986173_2020_1_140 (in Russ)
- Mudrov V.A. Algorithms for correlation analysis of data in biomedical research using the SPSS software package. Zabaikalsky medical Bulletin. 2020;2:169-176. DOI: 10.52485/19986173_2020_2_169 (in Russ)
- Ho, G., Camacho, F., Rogers, A., & Cartotto, R. Early acute kidney injury following major burns. Journal of Burn Care & Research. 2021; 42(2): 126-134. (in Engl)
- Kravets O. V., Yekhalov V. V., Gorbuntsov V. V. Krishtafor D. A. Kidney damage in burn disease. Part 2. Biochemical markers (literature review). Kidneys. 2024;13(1): 80-88. (in Engl)

Л.А. Мхитарян, Г.Р. Зарипова, Д.Г. Алексеев, А.В. Миннибаева, С.Р. Хабибуллина
**ОЦЕНКА СОСТАВА МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Целью работы являлось изучение связи дисбиоза толстого кишечника с заболеваниями, входящими в группу хронических миелопролиферативных нозологий (ХМПЗ): истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, идиопатический миелофиброз.

Материал и методы. Исследуемая группа состояла из 110 пациентов обоих полов, обратившихся в Клинику БГМУ (г. Уфа) в период с января 2024 года по январь 2025 года. Анализ микрофлоры толстой кишки был проведен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с помощью тест-системы «КОЛОНОФЛОР-16».

Результаты исследований показали значительное изменение микробиоты у 91,82% обследуемых: снижение количества комменсальных микроорганизмов *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* и *Faecalibacterium prausnitzii*, увеличение титра *Enterobacter spp.* и коэффициента анаэробного дисбаланса, что, возможно, связано с хроническим воспалением и иммунодефицитом у пациентов на фоне проводимой терапии.

Ключевые слова: микробиом толстой кишки, дисбиоз, хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ), истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, идиопатический миелофиброз.

L.A. Mkhitarian, G.R. Zaripova, D.G. Alexeev, A.V. Minnibaeva, S.R. Khabibullina
**ASSESSMENT OF THE LARGE INTESTINE MICROBIOTA COMPOSITION
IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASE (CMP)**

The aim of the work was to study the relationship between dysbiosis of the large intestine and diseases belonging to the group of CMP (true polycythemia, essential polycythemia, myelofibrosis, chronic monocytic leukemia).

Material and methods. The studied group included 110 patients of both sexes who applied to the BSMU Clinic (Ufa) during January 2024 to January 2025. Microflora of the large intestine was analyzed by real-time PCR using the COLONOFLO-16 test system.

*The results of the studies showed a significant change in the microbiota in 91.82% of the subjects: a decrease in the number of commensal microorganisms *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* and *Faecalibacterium prausnitzii*, as well as an increase in the titer of *Enterobacter spp.* and the coefficient of anaerobic imbalance, which possibly indicates a relationship with chronic inflammation and immunodeficiency in patients against the conducted therapy*

Key words: microbiome of the large intestine, dysbiosis, chronic myeloproliferative diseases (CMP), polycythemia vera, essential thrombocythemia, idiopathic myelofibrosis.

По данным Всемирной организации здравоохранения суммарная заболеваемость хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) демонстрирует тенденцию к росту [5]. Современные исследования указывают весомую роль хронического воспаления в патогенезе ХМПЗ [1,2]. Одним из факторов, способствующих прогрессированию системного воспаления, является изменение состава микробиоты кишечника. Дисбиоз снижает комменсальные микроорганизмы, нарушает барьерную функцию кишечника, увеличивая риск попадания микробных метаболитов в кровоток, что способствует активации иммунной системы и стимуляции патологической пролиферации клеток гемопоэтического ряда [6]. Специфическая терапия иммуномодулирующими препаратами, включая ингибиторы JAK, влияет на состав микробиоты кишечника [3,4].

В настоящей статье представлены результаты исследования дисбиоза толстого кишечника у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями без Ph-хромосомы, как одного из возможных звеньев развития воспаления пищеварительного тракта и ухудшения течения основного заболевания.

Материал и методы

Исследование проведено на базе клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в период с 2024 по 2025 гг. и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на проведение исследования. В исследование включены 110 пациентов с подтвержденным диагнозом ХМПЗ (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, идиопатический миелофиброз) по критериям ВОЗ 2016 года.

В качестве материала для исследования использовались пробы свежесобранной фекалий массой (объемом) не менее 1-3 г (1-3 мл), которые пациенты самостоятельно собирали в стерильные пластиковые контейнеры и доставляли в лабораторию. В лаборатории пробы хранились до начала исследования при температуре от +2 до +8 °C не более 48 часов. При необходимости более длительного хранения клинического образца готовилась фекальная суспензия с глицерином, которая хранилась в морозильной камере при температуре не выше -18 °C в течение не более одного месяца, при температуре -70°C – длительно. В процессе взятия, транс-

портировки и хранения исследуемого клинического материала строго соблюдались методические рекомендации «Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики», разработанные ФБГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, 2012 года.

Проведение исследования после завершения антибактериальной терапии показано на 14 дней, поскольку это ранее проведенные исследования могут привести к получению недостоверных результатов.

Выделение ДНК из фекалий проводили набором реагентов «Экспресс-ДНК-Био» ООО «Компания Алкор-БИО» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Количественную и качественную оценку состояния микробиоценоза толстой кишки

для выявления дисбиотических нарушений производились методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ, qRT-PCR) с помощью тест-системы «КОЛОНОФЛОР-16 (биоценоз)» производитель ООО «Альфалаб», Россия. По завершении амплификации для каждого образца автоматически генерируется заключение с описанием результатов, отражающих особенности качественного и количественного состава микробиоты кишечника, а также клинически значимые изменения. Описание результатов формируется на основе сравнения показателей, полученных при анализе клинического образца с референтными интервалами для каждой группы микроорганизмов. Анализ результатов исследований проводили с использованием программного обеспечения «Колонофлор v.2.1.5.0». Клинико-антропометрические данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинические данные пациентов

Параметры пациентов		Количественные характеристики, исследуемых параметров пациентов (n=110)
Возраст, лет		60,11 [22; 86]
Пол	Муж.	60 (54,54%)
	Жен.	50 (45,45%)
Рост, м		1,67 [1,53; 1,88]
Вес, кг		71,77 [45; 120]
ИМТ, кг/м ²		25,7 [16,02; 34,92]
Спленомегалия, чел.		61 (55,45%)
Наличие JAK2 мутации, чел.		88 (80,0%)
Наличие CALR мутации, чел.		3 (2,73%)
Наличие тромботических осложнений, чел.		9 (9,9%)
Длительность заболевания, лет		6,65 [1; 24]
Длительность терапии, лет		5,03 [1; 24]
Проводимая терапия	Гидроксикарбонид, чел.	45 (40,9%)
	Интерфероны (IFN-α2), чел.	26 (23,64%)
	Руксолитиниб, чел.	22 (20,0%)
	Без терапии, чел.	17 (15,45%)

Результаты и обсуждение

С целью оценки состояния кишечной микробиоты проведен анализ образцов фекалий с помощью тест-системы «КОЛОНОФЛОР-16 (биоценоз)». По результатам оценки состояния кишечной микробиоты 110 пациентов с ХМПЗ дисбиотические нарушения выявлены у 91,82% пациентов, при этом у 42,73% пациентов отмечалось одновременное снижение численности комменсальных бактерий (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*) и повышение частоты встречаемости условно-патогенной микробиоты.

Наиболее часто встречающимся нарушением состава микробиоты толстой кишки является снижение количества комменсальных микроорганизмов: *Lactobacillus spp.* – у 46,36% обследованных, *Bifidobacterium spp.* – у 20,00% обследованных, реже – *Faecalibacterium prausnitzii* – у 6,36 % обследованных.

Также наиболее распространенным нарушением микробиоценоза толстого кишечника у исследуемых пациентов было повышение *Enterobacter spp.* При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Enterobacter spp.* в количестве, превышающем 10⁴ копий/мл. По данным некоторых источников следует, что представители данного рода могут быть важным фактором развития воспалительных заболеваний и рака толстой кишки [6].

Кроме того, в ходе исследования в фекалиях 110 пациентов с ХМПЗ выявлены анаэробный дисбаланс (у 18,19%) и следующие условно-патогенные микроорганизмы в клинически значимых количествах: *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium perfringens*, *Parvimonas micra*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus*

vulgaris/mirabilis, *Escherichia coli* этиологическим фактором развития воспалительных заболеваний кишечника, а также индикатором иммунодефицитных состояний (*enteropathogenic*, *Clostridium difficile*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida spp.*, *Akkermansia muciniphila*, которые являются (табл. 2).

Таблица 2

Состояние кишечной микробиоты у пациентов с ХМПЗ

Показатель	Референсный интервал, копий/мл	Встречаемость клинически значимого отклонения показателя у пациентов (n=110)	
		%	Абс. число
Дисбиоз	Нет	91,82	101
Общая бактериальная масса	$10^{11}-10^{13}$	1,82	2
<i>Lactobacillus spp.</i>	10^7-10^8	46,36	51
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10^9-10^{10}	20,00	22
<i>Bacteroides spp.</i>	10^9-10^{10}	15,45	17
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	$\leq 10^4$	2,73	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$\leq 10^4$	12,73	14
<i>Klebsiella oxytoca</i>	$\leq 10^4$	6,36	7
<i>Candida spp.</i>	$\leq 10^4$	1,82	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\leq 10^4$	16,36	18
<i>Clostridium difficile</i>	Не обнаружено	2,73	3
<i>Clostridium perfringens</i>	Не обнаружено	15,45	17
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	$\leq 10^4$	4,55	5
<i>Citrobacter spp.</i>	$\leq 10^4$	5,45	6
<i>Enterobacter spp.</i>	$\leq 10^4$	28,18	31
<i>Parvimonas micra</i>	Не обнаружено	11,82	13
Отношение <i>Bacteroides spp.</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (Bfr/Fprau)	0,01-100	18,7/7,7	17/7

Заключение

Все чаще появляются исследования, подтверждающие связь микробиоты толстого кишечника с кроветворением [7,8]. Дисбактериоз связан с изменениями кроветворения вследствие нарушения регуляции продуктов микробиоты, которые способствуют выработке цитокинов, поддерживающих нормальное кроветворение [9,10]. Отмечено влияние микробиоты в прогнозировании осложнений у пациентов после трансплантации гемопоэтических клеток и при реакции трансплантат против хозяина [11,12].

Проведенный нами анализ дисбиотических изменений у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями подтверждает ранее проведенные исследования. Однако в анализе участвовали пациенты, получающие различные схемы терапии с разными сроками заболевания, что может оказывать влияние на результаты исследования. Это подтверждает необходимость дальнейшего углубленного исследования с целью понимания оси микробиом-система кроветворения и разработки механизмов коррекции дисбиоза, что поможет улучшить качество проводимой терапии.

Сведения об авторах статьи:

Мхитарян Лилит Артуровна – ассистент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: mkh-lilit@yandex.ru.

Зарипова Гузель Радмиловна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: vgr1983@mail.ru.

Алексеев Дмитрий Глебович – к.б.н., доцент Центра биотехнологического инжиниринга ФГАОУ ВО СКФУ. Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1. E-mail: dmitry.g.alexeev@gmail.com.

Миннибаева Алина Владиславовна – микробиолог ООО «НПВ БашИнком». Адрес: 450015, г. Уфа, ул. Карла Маркса, 37, корп. 4. E-mail: agilmaeva@mail.ru.

Хабидуллина Сафия Рустемовна – студент 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: habibullinasafia@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Kralovics, R. Myeloproliferative neoplasms: From JAK2 mutations to targeted therapies / R. Kralovics, W. Vainchenker, S. Verstovsek // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2021. – Т. 18, №8. – С. 469–484. – DOI: 10.1038/s41571-021-00517-4.
- Santos, F. P. S. The inflammatory cytokine milieu in myeloproliferative neoplasms: Pathogenic, prognostic, and therapeutic implications / F. P. S. Santos, S. Verstovsek, J. O. Mascarenhas // Frontiers in Immunology. – 2022. – Т. 13. – С. 872387. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.872387.
- Schluter, J. The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans / J. Schluter, J. U. Peled, B. P. Taylor [et al.] // Nature. – 2020. – Т. 588, № 7837. – С. 303–307. – DOI: 10.1038/s41586-020-2971-8.
- Weersma, R. K. Interaction between drugs and the gut microbiome / R. K. Weersma, A. Zhernakova, J. Fu // Gastroenterology. – 2022. – Т. 162, №6. – С. 1510–1524. – DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.035.
- World Health Organization (WHO). World health statistics 2022: Monitoring health for the SDGs [Электронный ресурс]. – Geneva: WHO, 2022. – URL: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics> (дата обращения: [укажите дату обращения]).
- Zhou, H. Gut Microbiota Dysbiosis in Hematologic Malignancies: A New Frontier of Therapeutic Implications / H. Zhou, X. Zhou, X. Chen, Y. Li // Cancers. – 2023. – Т. 15, №3. – С. 982. – DOI: 10.3390/cancers15030982.
- Zhao, X. C. Excellent response of severe aplastic anemia to treatment of gut inflammation: A case report and review of the literature / X. C. Zhao, L. Zhao, X. Y. Sun [et al.] // World Journal of Clinical Cases. – 2020. – Т. 8, №2. – С. 425–435. – DOI: 10.12998/wjcc.v8.i2.425.

8. Yan, H. The bacterial microbiota regulates normal hematopoiesis via metabolite-induced type 1 interferon signaling / H. Yan, F. C. Walker, A. Ali [et al.] // Blood Advances. – 2022. – Т. 6, №6. – С. 1754–1765. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006816.
9. Yan, H. Hematopoiesis and the bacterial microbiome / H. Yan, M. T. Baldridge, K. Y. King // Blood. – 2018. – Т. 132, №6. – С. 559–564. – DOI: 10.1182/blood-2018-02-832519.
10. de Pietri, S. Gastrointestinal toxicity during induction treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: the impact of the gut microbiota / S. de Pietri, A. C. Ingham, T. L. Frandsen [et al.] // International Journal of Cancer. – 2020. – Т. 147, №7. – С. 1953–1962. – DOI: 10.1002/ijc.32942.
11. Ingham, A. C. Microbiota long-term dynamics and prediction of acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic stem cell transplantation / A. C. Ingham, K. Kielsen, H. Mordhorst [et al.] // Microbiome. – 2021. – Т. 9, №1. – DOI: 10.1186/s40168-021-01100-2

REFERENCES

1. Kralovics R, Vainchenker W, Verstovsek S. Myeloproliferative neoplasms: From JAK2 mutations to targeted therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Aug;18(8):469-484. (in Engl) doi: 10.1038/s41571-021-00517-4.
2. Santos FPS, Verstovsek S, Mascarenhas JO. The inflammatory cytokine milieu in myeloproliferative neoplasms: Pathogenic, prognostic, and therapeutic implications. Front Immunol. 2022 Apr 21;13:872387. (in Engl) doi: 10.3389/fimmu.2022.872387.
3. Schluter J, Peled JU, Taylor BP, [et al.] The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans. Nature. 2020 Dec;588(7837):303-307. (in Engl) doi: 10.1038/s41586-020-2971-8.
4. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. Gastroenterology. 2022 May;162(6):1510-1524. (in Engl) doi: 10.1053/j.gastro.2021.11.035.
5. World Health Organization (WHO). World health statistics 2022: Monitoring health for the SDGs [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited YYYY Mon DD]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics> (in Engl)
6. Zhou H, Zhou X, Chen X, Li Y. Gut Microbiota Dysbiosis in Hematologic Malignancies: A New Frontier of Therapeutic Implications. Cancers (Basel). 2023 Jan 26;15(3):982. (in Engl) doi: 10.3390/cancers15030982.
7. Zhao XC, Zhao L, Sun XY, [et al.] Excellent response of severe aplastic anemia to treatment of gut inflammation: A case report and review of the literature. World J Clin Cases. 2020 Jan 21;8(2):425-435. (in Engl) doi: 10.12998/wjcc.v8.i2.425.
8. Yan H, Walker FC, Ali A, [et al.] The bacterial microbiota regulates normal hematopoiesis via metabolite-induced type 1 interferon signaling. Blood Adv. 2022 Mar 22;6(6):1754-1765. (in Engl) doi: 10.1182/bloodadvances.2021006816.
9. Yan H, Baldridge MT, King KY. Hematopoiesis and the bacterial microbiome. Blood. 2018 Aug 9;132(6):559-564. (in Engl) doi: 10.1182/blood-2018-02-832519.
10. de Pietri S, Ingham AC, Frandsen TL, [et al.] Gastrointestinal toxicity during induction treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: the impact of the gut microbiota. Int J Cancer. 2020 Oct 1;147(7):1953-1962. (in Engl) doi: 10.1002/ijc.32942.
11. Ingham AC, Kielsen K, Mordhorst H, [et al.] Microbiota long-term dynamics and prediction of acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic stem cell transplantation. Microbiome. 2021 Mar 8;9(1):63. (in Engl) doi: 10.1186/s40168-021-01100-2.

УДК 616.65-002-008.6-021

© Коллектив авторов, 2025

Х. Мухамедов¹, С.В. Шкодкин^{1,2}, Т.С. Мухина^{1,3},
Ю.Б. Идашкин², С.В. Чирков¹, А.В. Полищук¹

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО АБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА НА ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТА

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

²ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород

³ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро», г. Белгород

Хронический абактериальный простатит (ХАП) или синдром хронической тазовой боли (СХТБ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в практике уролога. Психосоматический статус пациента с ХАП/СХТБ существенно влияет на эффективность проводимой терапии и риск рецидива заболевания.

Цель. Оценить психологический статус пациентов с ХАП/СХТБ на фоне и после проведенной терапии.

Материал и методы. В исследование включены 62 пациента с установленным диагнозом ХАП. Пациенты рандомизированы в зависимости от методики проведения ударно-волновой терапии (УВТ) на основную (n=32) и контрольную (n=30) группы. Оценка психологического статуса пациентов проведена на 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 неделях от начала терапии с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Полученные результаты обработаны статистически, различия считали достоверными при вероятности наступления события более 95% (p<0.05).

Результаты. В исследуемых группах отсутствовали различия по возрасту, объему простаты, данным урофлоуметрии и симптоматике, оцененной по опросникам IPSS, IIEF5, LANNS, NIH-CPSI, дневнику мочеиспускания (p>0.05). Обращают на себя внимание умеренная и высокая степени выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП), болевого синдрома, эректильной функции и тревожно-депрессивного синдрома в обеих группах наблюдения. Пациенты обеих групп до начала терапии имели выраженную симптоматику по доменам тревоги и депрессии шкалы HADS: соответственно 15±6 баллов и 17±3 балла в основной и 17±3 и 18±3 балла в контрольной группе наблюдения (p>0.05). Дальнейшая динамика характеризовалась снижением симптоматики. В основной группе наблюдения регистрировали более выраженную положительную динамику с регрессом и последующей стабилизацией на уровне легкой по доменам тревоги и депрессии шкалы HADS уже на 2-й неделе эксперимента (p<0.05).

Заключение. Таким образом, пациенты с обострением ХАП имеют клинически значимые тревожно-депрессивные синдромы, имеющие тенденцию к купированию на фоне терапии ХАП. Скорость и степень снижения тревожно-депрессивной симптоматики зависят в том числе и от вариантов проводимой терапии. Снижение интенсивности сеанса УВТ в нашем исследовании имело положительный эффект. Требуется комплексный подход к нормализации психосоматического статуса пациентов с ХАП.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит (ХАП), синдром хронической тазовой боли (СХТБ), депрессия, тревога, УВТ, психосоматика.

Kh. Mukhamedov, S.V. Shkodkin, T.S. Mukhina,
Yu.B. Idashkin, S.V. Chirkov, A.V. Polishchuk

EFFECTS OF THERAPY FOR CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS ON THE PSYCHOSOMATIC STATUS OF THE PATIENT

Chronic abacterial prostatitis (CAP) or chronic pelvic pain syndrome (CPPS) is one of the most common diseases in the practice of any urologist. The psychosomatic status of a patient with CAP/CPPS significantly affects the effectiveness of the therapy and the risk of relapse of the disease.

Objective. To assess the psychological status of patients with CAP/CPPS during and after therapy.

Material and methods. The study included 62 patients with an established diagnosis of CAP. The patients were randomized according to the method of shock wave therapy (ESWT) into the main (n=32) and control (n=30) groups. The psychological status of patients was assessed at 2, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 weeks based on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The results were processed statistically, the differences were considered significant at a probability of occurrence of more than 95% ($p < 0.05$).

Results. There were no differences in age, prostate volume, uroflowmetry and symptoms assessed by the IPSS, IIEF5, LANNS, NIH-CPSI questionnaires, and voiding diary in the study groups ($p > 0.05$). Moderate and high severity of LUTS, pain syndrome, erectile function and anxiety-depressive syndrome in both observation groups is noteworthy. Before the start of therapy, patients in both groups had severe symptoms in the anxiety and depression domains of HADS: 15 ± 6 and 17 ± 3 for the main and 17 ± 3 and 18 ± 3 for the control observation groups, respectively ($p > 0.05$). Further dynamics was characterized by a decrease in symptoms. In the main observation group more pronounced positive dynamics was recorded with regression and subsequent stabilization at the level of mild in the domains of anxiety and depression of the HADS scale already in the 2nd week of the experiment ($p < 0.05$).

Conclusion. Thus, patients with exacerbation of CAP have clinically significant anxiety-depressive syndromes, which tend to be relieved against the background of CAP therapy. The rate and degree of reduction of anxiety-depressive symptoms depend, among other things, on the options of the therapy. Reducing the intensity of the ESWT session in our study had a positive effect. A comprehensive approach to normalizing the psychosomatic status of patients with CAP is required.

Key words: chronic abacterial prostatitis (CAP), chronic pelvic pain syndrome (CPPS), depression, anxiety, ESWT; psychosomatics.

Последняя и наиболее часто используемая классификация простатита предложена Национальным институтом здравоохранения (НИИ) США имеет 30-летнюю историю [1]. С одной стороны, это может указывать на универсальность предложенного авторами подхода к классификации, с другой – это более объективное объяснение столь длительной ее популярности классификации состоит в отсутствии прорывных исследований этиологии и патогенеза простатита, что, соответственно, не позволяет предложить аналогичных идей в терапии данного заболевания и внести изменения в классификацию [1-3]. В большей степени это касается ХАП/СХТБ, распространенность которого в мужской популяции может достигать 10-15% [3-5].

В данной классификации традиционно выделяются острый и хронический бактериальный простатит, хронический абактериальный простатит (или СХТБ) и бессимптомный простатит [1,2]. Необходимо отметить, что случаи бактериального простатита (простатит I категории) составляют не более 5-10% всех случаев [3,4]. Простатит категории IV относится к бессимптомному воспалительному процессу в предстательной железе, который диагностируется случайно во время обследования по поводу бесплодия, повышенного уровня простатического специфического антигена или доброкачественной гиперплазии предстательной железы [4].

Категорию III простатита, известную как ХАП или СХТБ, относят к наиболее распространенным типам простатита, что составляет до 90% случаев простатита. Наиболее частыми

симптомами ХАП/СХТБ являются хроническая боль в гипогастрии, промежности или гениталиях и дизурические симптомы нижних мочевых путей. Кроме того, ряд пациентов сообщают об эректильной дисфункции и эякуляторных расстройствах, сопровождающихся ХАП. [6,7]. Для постановки диагноза ХАП, кроме перечисленных выше симптомов, важным диагностическим критерием является отсутствие уропатогенных бактерий, обнаруженных стандартными микробиологическими методами, или другой идентифицируемой причины, такой как злокачественное новообразование [7]. Важным условием при постановке диагноза является наличие хронической тазовой боли в течение как минимум трех из предыдущих шести месяцев при отсутствии других причин, сопровождающихся болевым синдромом. ХАП принято делить на подкатегории – воспалительный (ША) и невоспалительный (ШВ) СХТБ. Категория ША характеризуется наличием пиоспермии или пиурии, или повышением содержания лейкоцитов в секрете простаты [6,7].

Неотъемлемым признаком ХАП является центральная нейросенситизация или психосоматические расстройства, которые причиняют пациенту не меньше страданий, чем болевой синдром, а зачастую, являются причиной возврата симптоматики [8,9]. Несмотря на то, что основным стандартным методом терапии остается медикаментозное лечение [1], трендом в лечении пациентов с ХАП является использование немедикаментозного подхода [10-12].

Использование ударно-волновой тера-

пии в лечении ХАП имеет достаточно длительную историю [12]. Однако мнения авторов в отношении эффективности данного вида терапии весьма неоднозначны, что, видимо, может быть связано с отсутствием стандартизации методики [12,13].

Коррекция психологического статуса пациентов с ХАП часто находится в фокусе внимания исследователей и клиницистов. В связи с этим исследуется эффективность как медикаментозных, так и немедикаментозных вариантов психотропной терапии у данной категории больных [11-13].

Таким образом, ХАП является серьезной медицинской и социальной проблемой, сопровождающейся не только соматическими страданиями пациента, но и требующей коррекции его психологического статуса.

Цель исследования – оценить психологический статус пациентов с ХАП/СХТБ на фоне и после проведенной терапии.

Материал и методы

Исследование проведено по протоколу многоцентрового проспективного наблюдательного исследования на основе принципов Надлежащей клинической практики и одобрено Локальным этическим комитетом НИУ БелГУ. Нами проведен анализ динамики психологического статуса пациентов с ХАП в процессе и после лечения с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В исследование включены 62 пациента с установленным диагнозом ХАП, у которых в последние 6 месяцев отсутствовали обострения, и пациенты, у которых был установлен диагноз впервые.

Все пациенты до включения в исследование имели отрицательный результат посева мочи после массажа предстательной железы.

Критериям исключения являлись: наличие онкологической патологии брюшной полости, таза и мочеполовой систем, прием психотропных препаратов, препаратов для лечения симптомов нижних мочевых путей (СНМП) в последние 6 месяцев и отказ от подписания информированного согласия.

Пациенты получали стандартную терапию, включающую прием тамсулозина 0,4 мг/сутки в течение месяца, диклофенака 100 мг/сутки в форме ректальных свечей в течение 10 дней и экстракта простаты 100 мг/сутки в форме ректальных свечей 20 дней. Пациенты были рандомизированы в зависимости от методики проведения ударно-волновой терапии (УВТ) на основную (n=32) и контрольную (n=30) группы. Пациенты контрольной группы получили 12 еженедельных сеансов УВТ

на промежность по стандартной методике подбора мощности, количество импульсов составило 2500. В основной группе наблюдения УВТ проводилась 3 раза в неделю, всего пациенты получили 36 сеансов. Максимальную энергию импульса в основной группе наблюдения редуцировали до 1/3 от средней в контроле, количество же импульсов за сеанс и, соответственно, расчетная энергия трех сеансов соответствовала энергии одного сеанса в контрольной группе. УВТ во всех исследовательских центрах выполнена на аппаратах BTL-6000 fSWT (BTL Medical Technologies, Reading, Berkshire, UK) по протоколу: Хроническая тазовая боль.

Психологический статус пациентов был оценен через 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели от начала лечения (неудачное предложение лучше перестроить). Полученные результаты обработаны статистически с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Оценивали нормальность распределения полученных данных. Для ненормально распределенных данных вычисляли медиану и межквартильные отклонения, для нормально – средние арифметическую и средние квадратичные отклонения. Достоверность различий исследовали на основании непараметрических и параметрических критериев соответственно. Различия между параметрами считали статистически значимыми для 95% доверительного уровня ($p < 0,05$).

Результаты

В исследуемых группах пациентов отсутствовали различия по возрасту, объему простаты, урофлоуметрическим данным и симптоматике, оцененной по опросникам IPSS, IIEF5, LANNIS, NIH-CPSI и дневнику мочеиспускания ($p > 0,05$) (см. таблицу).

Обращает на себя внимание умеренная и высокая степени выраженности симптомов, согласно используемым валидным опросникам симптомов нижних мочевых путей (СНМП), болевого синдрома, эректильной функции и тревожно-депрессивного синдрома в обеих группах наблюдения (см. таблицу).

Пациенты обеих групп до начала терапии имели клинически выраженную симптоматику по доменам тревоги и депрессии шкалы HADS соответственно 15 ± 6 и 17 ± 3 балла для основной и 17 ± 3 и 18 ± 3 балла для контрольной группы наблюдения с отсутствием межгрупповых различий ($p > 0,05$) (см. таблицу). Дальнейшая динамика уровня тревоги и депрессии на протяжении всего периода терапии характеризовалась снижением симптоматики до субклинической (рис. 1, 2).

Характеристика пациентов основной и контрольной групп при включении в исследование

Показатель	Среднее±SD / Ме: [Q1;Q3]		Р
	Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=30)	
Возраст, лет	42: [23;50]	38: [21;47]	0,08
Qmax, мл/сек	14,00±2,62	12,81±2,09	0,13
Суточный диурез, мл	1380±510	1230±210	0,15
Объем предстательной железы, мл	24,65±4,37	24,67±3,04	0,99
Интравезикальная простатическая протрузия, мм	3,40±6,43	4,14±1,17	0,67
Толщина передней стенки мочевого пузыря, мм	3,97±0,52	3,76±0,89	0,41
Объем мочевого пузыря, мл	318,94±164,55	281,67±100,18	0,39
объем остаточной мочи, мл	28,77±18,41	25,62±12,55	0,54
ПСА, нг/мл	1,28±0,66	1,55±0,73	0,24
International Prostate Symptom Score (IPSS), баллы	13,41±4,26	12,91±1,87	0,63
Quality of life (IPSS-QoL), баллы	4,53±1,12	3,62±0,67	0,21
Число мочеиспусканий в сутки, баллы	11,3±2,7	10,6±1,9	0,07
Число ночных мочеиспусканий, баллы	1,18±0,88	1,62±0,80	0,12
Число urgenных мочеиспусканий, баллы	1,3±0,6	0,9±0,5	0,08
The international index of erectile function (IIEF5), баллы	17±5	19±4	0,12
National institute of health chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI) (Pain or Discomfort + Urination), баллы	23±7	19±5	0,19
Болевая шкала LANSS, баллы	16±6	13±4	0,08
Визуальная аналоговая шкала боли (VAS), баллы	5±3	5±2	0,34
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) тревога/депрессия, баллы	15±6 / 17±3	17±3 / 18±3	0,41

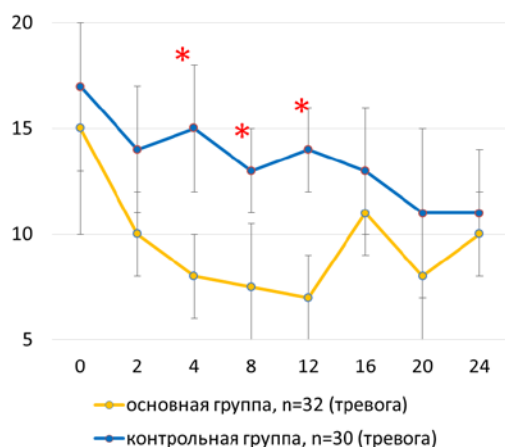


Рис. 1. Динамика симптоматики по домену тревоги Госпитальной шкалы депрессии и тревоги (HADS).
*Статистически достоверные различия

Фракционирование дозы УВТ с редукцией до 1/3 величины максимального импульса в основной группе сопровождалось статистически достоверной более выраженной положительной динамикой с регрессом и последующей стабилизацией симптоматики на уровне легкой по домену тревоги шкалы HADS уже на 2-й неделе терапии. В контрольной группе отмечена аналогичная тенденция в отношении тревожности по шкале HADS, однако динамика этого процесса была снижена и не имела достоверных различий по сравнению с исходными показателями, и на сроках терапии 4-12 недель, т.е., в 3-5 контрольных точках пациенты имели умеренную симптоматику со статистически достоверными межгрупповыми различиями ($p<0,05$) (рис.1). Дальнейшее наблюдение в динамике за пациентами после окончания курса терапии

выявило стабилизацию среднего балла по домену тревоги на уровне легкой симптоматики со статистически не достоверным преобладанием в контрольной группе ($p>0,05$) (рис. 1).

У пациентов с ХАП также отмечено наличие умеренно выраженного депрессивного синдрома на фоне обострения болезни (табл. 1). В основной группе наблюдали прогрессивное достоверное снижение среднего балла на протяжении всего срока УВТ ($p<0,05$) (рис. 2) со стабилизацией клинического эффекта на уровне легкой симптоматики на протяжении последующих 12 недель ($p<0,05$) (рис. 2).

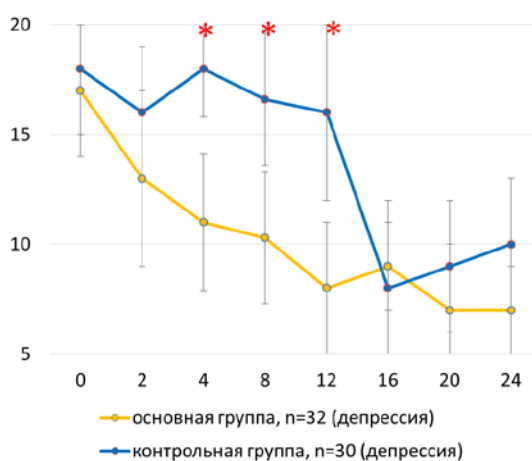


Рис. 2. Динамика симптоматики по домену депрессии Госпитальной шкалы депрессии и тревоги (HADS).
* Статистически достоверные различия

Динамика симптоматики по домену депрессии в контрольной группе имела сходные показатели с доменом тревоги в этой группе (рис. 1 и 2), что проявилось в сохранении

умеренной симптоматики на протяжении 12 недель терапии ($p < 0,05$) (рис. 2) с последующим достоверным снижением на 16-й неделе ($p = 0,024$) (рис. 2) и стабилизацией до 24-й недели наблюдения ($p > 0,05$) (рис. 2).

Обсуждение

Ориентируясь на данные о эпидемиологии ХАП и его долю в структуре болезней предстательной железы, можно констатировать, что синдром хронической тазовой боли представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему [1,3]. В связи с этим стоит отметить, что более половины пациентов сталкиваются с возвратом симптоматики уже в течение первого полугодия [2,5]. Немало исследований показывают тесную корреляцию между ХАП и развитием психосоматической патологии у пациентов [8,9,10,11]. При этом, с одной стороны, тревожно-депрессивный синдром может выступать следствием ХАП, а с другой – являться одной из важных триггерных точек, которая может как замыкать порочный круг, так и выступать в качестве самостоятельного синдрома, приводящего к дезадаптации пациента [10,11,13].

Все наши пациенты имели умеренно выраженный тревожно-депрессивный синдром при включении в исследование, что соответствует данным, полученным Riegel B. с соавт. (2014), Крючковой М.Н. и Солдаткиным В.А. (2017) и Stamatiou K. с соавт. (2023) [8,9,11]. Терапия ХАП влияла на выраженность тревоги и депрессии у наших пациентов, снижая их в обеих группах наблюдения (рис. 1 и 2). При этом полного регресса симптомов не удалось достичь ни у одного больно-

го, что сопровождалось сохранением легкой симптоматики по опроснику HADS в обеих группах (рис. 1 и 2).

Мы не склонны думать, что коррекция режима УВТ сопровождалась антидепрессивным эффектом в основной группе наблюдения. Однако стоит обратить внимание на то, что «излишний» болевой эффект УВТ может приводить к сохранению тревожно-депрессивной симптоматики, несмотря на регресс симптомов ХАП, а это, несомненно, скажется как на удовлетворенности и приверженности к лечению, так и на социальной и трудовой реабилитации пациента.

Мы согласны с Stamatiou K. et al. (2023), Franco J.V. et al. (2018), Li A.S. et al. (2022), пропагандирующих мультидисциплинарный подход к лечению данной группы пациентов с включением как лекарственной, так и нелекарственной психотропной терапии [11,12,13], но считаем, что не стоит пренебрегать оптимизацией вариантов патогенетической и симптоматической терапии ХАП.

Заключение

Таким образом, у пациентов с обострением ХАП присутствуют клинически значимые тревожно-депрессивные синдромы, которые имеют тенденцию к купированию на фоне терапии ХАП. Скорость и степень снижения тревожно-депрессивной симптоматики зависят от вариантов проводимой терапии. Снижение интенсивности сеанса УВТ в нашем исследовании имело положительный эффект. Требуется комплексный подход к нормализации психосоматического статуса пациентов с ХАП как маркера, а, возможно, и как триггера рецидива заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Мухамедов Худайберды – аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: hodayberdi_95@mail.ru.

Шкодкин Сергей Валентинович – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», врач уролог урологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел.: 8(4722) 50-46-07. e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Мухина Татьяна Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры анатомии и гистологии человека Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», зам. начальника по диагностике ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: mukhina.tatiana2011@yandex.ru.

Идашкин Юрий Борисович – врач-уролог ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Адрес: 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9.

Чирков Сергей Викторович – аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: stiletsv@list.ru.

Полищук Алексей Викторович – ассистент кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: urobelgorod@rambler.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюзиков, И.А. Хронический простатит, синдром хронической тазовой боли: современные тренды и перспективы лечения с позиций доказательной медицины / И.А. Тюзиков, Е.А. Греков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, №1. – С. 90-101.
2. Chronic prostatitis: current treatment options / G.M. Pirola [et al.] // Res Rep Urol. – 2019. – Vol. 4, №1. – P. 165-174.
3. Коган, М.И. Морфологические доказательства ишемической природы фиброза при синдроме хронической тазовой боли / Коган, М.И. // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, №1. – С. 50-51.
4. Study progress of etiologic mechanisms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / X. Ma [et al.] // Int Immunopharmacol. – 2025. – Vol. 20, №148. – P. 114-128.

5. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model / Y. Hu [et al.] // *Andrology*. – 2014. – Vol. 4, №6. – P. 1209-1216.
6. Сивков, А.В. Хронический простатит категории IIIB, синдром хронической тазовой боли и сексуальные дисфункции / А.В. Сивков, В.В. Ромих, А.В. Захарченко // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2015. – Т. 16, №4. – С. 18-26.
7. Prostatitis and male infertility / L. Hua [et al.] // *Aging Male*. – 2025. – Vol. 28, №1. – P. 2494-2550.
8. Крючкова, М.Н. Синдром хронической тазовой боли: психопатологические аспекты / М.Н. Крючкова, В.А. Солдаткин // *Вестник урологии*. – 2017. – Т. 5, №1. – С. 52-63.
9. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) in men -- a systematic review / B. Riegel [et al.] // *J Psychosom Res*. – 2014. – Vol. 77, №5. – P. 333-350.
10. Sexual dysfunctions and psychological disorders associated with type IIIa chronic prostatitis: a clinical survey in China / M.Q. Mo [et al.] // *Int Urol Nephrol*. – 2014. – Vol. 46, №12. – P. 2255-61.
11. Chronic prostatitis and related psychological problems. Which came first: The chicken or the egg? A systematic review / K. Stamatiou [et al.] // *Arch Ital Urol Androl*. – 2023. – Vol. 95, №1. – P. 11300.
12. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / J.V. Franco [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 5, №5. – P. CD012551.
13. Psychological management of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review / A.S. Li [et al.] // *Scand J Pain*. – 2022. – Vol. 23, №1. – P. 25-39.

REFERENCES

1. Tyuzikov I.A., Grekov E.A. Chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome: modern trends and treatment prospects from the standpoint of evidence-based medicine. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2022;15(1):90-101. (In Russ) DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-90-100
2. Pirola GM, [et al.] Chronic prostatitis: current treatment options. *Res Rep Urol*. 2019;(11):165-174. (In Engl), doi: 10.2147/RRU.S194679
3. Kogan M.I. Morphological evidence of ischemic fibrosis in chronic pelvic pain syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(1):50-51. (In Russ)
4. Ma X. [et al.] Study progress of etiologic mechanisms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int Immunopharmacol*. 2025;148:114-128. (In Engl), doi: 10.1016/j.intimp.2025.114128.
5. Hu Y. [et al.] Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model. *Andrology*. 2016;4(6):1209-1216. (In Engl), doi: 10.1111/andr.12273
6. Sivkov A.V. [et al.] Chronic prostatitis category IIIB, chronic pelvic pain syndrome and sexual dysfunction. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2015;16(4):18-26. (In Russ), doi: 10.17650/2070-9781-2015-16-4-18-26
7. Hua L. [et al.] Prostatitis and male infertility. *Aging Male*. 2025;28(1):2494-2550. (In Engl), doi: 10.1080/13685538.2025.2494550.
8. Kryuchkova M.N., Soldatkin V.A. Chronic pelvic pain syndrome: psychopathological aspects. *Vestnik urologii*. 2017;5(1):52-63. (In Russ)
9. Riegel B. [et al.] Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) in men -- a systematic review. *J Psychosom Res*. 2014;77(5):333-530. (In Engl), doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.09.012.
10. Mo MQ, [et al.] Sexual dysfunctions and psychological disorders associated with type IIIa chronic prostatitis: a clinical survey in China. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(12):2255-61. (In Engl), doi: 10.1007/s11255-014-0810-2.
11. Stamatiou K, [et al.] Chronic prostatitis and related psychological problems. Which came first: The chicken or the egg? A systematic review. *Arch Ital Urol Androl*. 2023;95(1):11300. (In Engl), doi: 10.4081/aiua.2023.11300.
12. Franco JV. [et al.] Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD012551. (In Engl), doi: 10.1002/14651858.CD012551.pub3.
13. Li A.S. [et al.] Psychological management of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review. *Scand J Pain*. 2022;23(1):25-39. (In Engl), doi: 10.1515/sjpain-2022-0049.

УДК 611.1/8

© Коллектив авторов, 2025

С.И. Найденова¹, Е.Д. Луцай², И.В. Астафьев², А.А. Григорьева² ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И ГЛАЗНИЦЫ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА

¹Оренбургский филиал ФГАУ НИМЦ МНТК «Микрохирургия глаза
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Оренбург

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Оренбург

Получение качественных и количественных данных анатомии глазного яблока и глазницы у плода второго триместра являются базой для разработки хирургических способов коррекции аномалий внутриутробно.

Цель. Выявить особенности анатомии глазного яблока и глазницы пренатального онтогенеза человека.

Материал и методы. Исследование проведено на комплексе анатомических структур «глазное яблоко – глазница» 100 плодов человека второго триместра обоего пола с использованием морфологических методов (классическое анатомическое исследование) и метода прижизненной визуализации.

Результаты. Глазное яблоко сформировано во втором триместре, его размеры в среднем составляют от $8,36 \pm 2,01$ мм до $8,85 \pm 2,37$ мм. У плода второго триместра глазное яблоко состоит из трех оболочек (фиброзная, сосудистая и внутренняя), соотношение их толщины к концу второго триместра: 53%, 25%, 22% соответственно. Одной из особенностей развития плода является изменение положения глазного яблока в глазнице.

Заключение. Особенности становления анатомии глазного яблока и глазницы во втором триместре имеют прикладное значение для проявления фето-аномальной настороженности и способствуют разработке микрохирургических техник.

Ключевые слова: глазное яблоко, глазница, второй триместр, анатомия.

S.I. Naydenova, E.D. Lutsai, I.V. Astafyev, A.A. Grigorieva
**ANATOMIC FEATURES OF THE EYEBALL AND ORBIT
 IN HUMAN PRENATAL ONTOGENESIS**

Obtaining qualitative and quantitative data on the anatomy of the eyeball and orbit in a second-trimester fetus is the basis for developing surgical methods for correcting anomalies in utero.

Objective. To identify the features of the anatomy of the eyeball and orbit in human prenatal ontogenesis.

Material and methods. The study was conducted on a complex of anatomical structures «eyeball - orbit» of 100 human fetuses of the second trimester of both sexes using morphological methods (classical anatomical study) and the method of intravital visualization.

Results. The eyeball is formed in the second trimester, its size averages from 8.36 ± 2.01 mm to 8.85 ± 2.37 mm. In a second-trimester fetus, the eyeball consists of three membranes (fibrous, vascular and internal), the ratio of their thickness by the end of the second trimester is 53%, 25%, 22%, respectively. One of the features of fetal development is a change in the position of the eyeball in the orbit.

Conclusion. The features of the development of the anatomy of the eyeball and orbit in the second trimester have practical significance for the manifestation of feto-anomalous alertness and contribute to the development of microsurgical techniques.

Key words: eyeball, orbit, second trimester, anatomy.

Методом выбора в лечении некоторых заболеваний глазного яблока и глазницы является хирургия. Современная медицина сосредоточена на раннем обнаружении и предотвращении заболеваний («Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» – приказ № 186 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2018 года). Особенно важна концепция прогрессивного подхода для фетальной хирургии [1,2] и фето-аномальной настроженности [3].

Высокоточные современные технологии позволяют проводить коррекцию аномалий развития внутриутробно [4,5]. Качественные и количественные данные анатомии глазного яблока и глазницы у плода второго триместра являются базой для разработки хирургических доступов и способов коррекции внутриутробных аномалий.

Не все аномалии развития глазного яблока и глазницы диагностируются во втором триместре, некоторые (врожденная глаукома, дакриоцистоцеле) выявляются на поздних сроках беременности [6]. Несмотря на современные, экспертные аппараты ультразвуковой диагностики, все же существует вероятность того, что некоторые аномалии развития будут обнаружены лишь в первый год жизни ребенка.

В связи с увеличением случаев выхаживания детей с низкой и экстремально низкой массой тела появилась необходимость выделения метанатального периода онтогенеза (22-36-я неделя постконцептуального возраста). [7]. В связи с этим становится необходимым получение новых сведений по качественной и количественной анатомии у плодов после 22-й недели онтогенеза.

Таким образом, изучение особенностей анатомии комплекса «глазное яблоко – глазница» во втором триместре является актуальным и служит базой для развития и обоснования доступов в фетальной хирургии.

Цель исследования – выявить особенности анатомии глазного яблока и глазницы пренатального онтогенеза человека.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено на комплексе анатомических структур глазное яблоко – глазница у 100 плодов человека второго триместра обоего пола.

С помощью морфологических методик (морфометрия, макромикроскопическое препарирование, распилы по Н.И. Пирогову, гистопографический метод) был исследован секционный материал глазное яблоко – глазница 50 плодов из коллекции кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, полученных в результате прерывания физиологически нормальной беременности по социальным показателям у здоровых женщин. С применением ультразвукового сканирования проанализированы глазное яблоко – глазница 50 плодов второго триместра у женщин с нормально протекающей беременностью во время второго скринингового исследования. Соблюдены все этические, юридические и деонтологические нормы.

При исследовании проводились следующие измерения глазного яблока: переднезадний размер, горизонтальный размер и вертикальный размер; толщина фиброзной, собственно сосудистой и внутренней оболочек; экваториальный диаметр и сагиттальная ось хрусталика. Расчет объема хрусталика и стекловидной камеры проведен математически с использованием формул для расчета объема эллипса и шара.

Статистическая обработка данных. Интенсивность роста рассчитывалась по формуле Соколова В.В., Чаплыгина Е.В., Соколова Н.Г., 2005 г.:

Интенсивность роста = $(D2 - D1) / (0,5 \times (D1 + D2)) \times 100\%$, где

D1 – среднее значение изучаемой величины на более позднем сроке;

Д2 – среднее значение изучаемой величины на более раннем сроке.

Результаты и обсуждение

Глазное яблоко и глазница у плода второго триместра имеют особенности, которые заключаются в изменении размеров, гетерохронном росте структур глазного яблока и спецификой строения его стенки. Глазное яблоко у плода во втором триместре полностью сформировано, его размеры в среднем составляют от $8,36 \pm 2,01$ до $8,85 \pm 2,37$ мм. Интенсивность роста глазного яблока в начале второго триместра составляет 15,36%, к концу – 30,34%. К концу периода переднезадний размер глазного яблока увеличивается. Глазное яблоко становится длиннее не только в изученном периоде. Согласно исследованиям различных авторов публикаций, размер глазного яблока (переднезадний) к завершению третьего триместра достигает 17 мм, а к двум годам жизни малыша он увеличивается до 24 мм [8,9]. Это свидетельствует о значительном увеличении глазного яблока до 40-й недели, а в постнатальном периоде происходит замедление интенсивности роста. У детей, родившихся с низкой и крайне низкой массой тела, фиксируется высокая предрасположенность к увеличению переднезаднего размера глазного яблока; частота таких случаев варьирует от 30 до 50% [10,11].

Глазное яблоко плода во втором триместре имеет три оболочки (фиброзная, сосудистая и внутренняя), соотношение их толщины на заднем полюсе в начале этого периода составляет 60%, 16% и 24% соответственно, а к концу второго триместра – 53%, 25% и 22%. Средняя толщина фиброзной оболочки на заднем полюсе глазного яблока равняется $0,52 \pm 0,16$ мм, сосудистой оболочки – $0,24 \pm 0,07$ мм, а сетчатки – $0,23 \pm 0,06$ мм. В научной литературе имеются работы, посвященные анатомии сосудистой оболочки. Доказано, что активный рост сосудистой оболочки начинается на 10-й неделе пренатального развития, с максимальным увеличением, наблюдаемым между 16-й и 22-й неделями. [12]. Увеличение размеров глазного яблока с возрастом ребенка влечет за собой изменения его оболочек и их соотношений. Согласно данным И.И. Кагана, В.Н. Канюкова, к концу первого года жизни ребенка соотношение толщины оболочек: склера – 56%, сосудистая оболочка – 22%, сетчатка – 22% [13]. Описанное соотношение в толщине оболочек глазного яблока достигается к завершению второго триместра.

К ядру глазного яблока относятся светопреломляющие структуры (хрусталик и

стекловидное тело), расположенные в стекловидной камере. Экваториальный диаметр и сагиттальная ось хрусталика во втором триместре составляют в среднем $4,53 \pm 0,73$ мм и $4,18 \pm 0,71$ мм соответственно. С увеличением глазного яблока меняется объем хрусталика и объем стекловидной камеры с соотношением размеров в начале второго триместра 1:4, к концу – 1:2. В хрусталике на протяжении всей жизни человека увеличивается количество хрусталиковых волокон, меняется форма с развитием процесса аккомодации и изменяется плотность вещества [9]. Визуализация артерии стекловидного тела при проведении второго скринингового исследования рассматривается как норма. На доношенных сроках регистрация в ней кровотока расценивается как патологическое состояние [14].

Одной из особенностей развития плода второго триместра является изменение положения глазного яблока в глазнице. Расстояние от внутренней и наружной стенок глазницы до глазного яблока в начале второго триместра составляет $1,36 \pm 0,13$ мм и $1,38 \pm 0,14$ мм, к концу – $4,62 \pm 0,61$ мм и $6,35 \pm 0,68$ мм соответственно, что может быть расценено как смещение глазного яблока в глазнице в носовую сторону.

Нижняя стенка глазницы в пренатальном периоде и в первые годы жизни является самой толстой, у взрослых с развитием верхнечелюстной пазухи она становится одной из тонких. Её толщина во втором триместре составляет в среднем $2,11 \pm 0,62$ мм. В этом периоде к главному яблоку близко расположены закладки зубов, в процессе онтогенеза нижняя стенка глазницы подвергается наибольшим изменениям. В литературных источниках освещены и охарактеризованы различные анатомические типы глазниц на основании орбитального индекса (хамеконх, мезоконх, гипсиконх), что указывает на развитие индивидуальных особенностей строения уже в периоде внутриутробного формирования [15].

Современные высокоточные ультразвуковые аппараты позволяют визуализировать глазное яблоко внутриутробно, описывать его форму и размеры, расположение в глазнице. Однако оболочки глазного яблока идентифицировать затруднительно. Ультразвуковое сканирование позволяет диагностировать врожденную катаракту уже во втором триместре и своевременно подготовить программу реабилитации после рождения ребёнка, не допуская формирования тяжелых осложнений (амблиопия, амавроз). При втором скрининговом исследовании возможно проследить расположе-

ние глазного яблока относительно входа в глазницу. Однако визуализация прямых мышц, сосудов, жирового тела глазницы и зрительно-го нерва затруднена.

Заключение

В пренатальном периоде глазное яблоко и глазница характеризуются особенностями, которые заключаются в изменении динамики их роста, выявлении формирующихся инди-

видуальных различий. Представление о пренатальном онтогенезе имеет важное прикладное значение для проявления фето-аномальной настороженности, интерпретации данных скринингового исследования плода на разных сроках беременности, что способствует разработке микрохирургических техник внутриутробной коррекции аномалий и пороков развития.

Сведения об авторах статьи:

Найденова Светлана Игоревна – к.м.н., врач-офтальмолог 4-го офтальмологического отделения ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17. E-mail: svetaogma@rambler.ru

Луцай Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460014, г. Оренбург, ул. М. Горького, 45. Тел.: 8(3532) 500-611, доб. 501. E-mail: elut@list.ru.

Астафьев Игорь Владимирович – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460014, г. Оренбург, ул. М. Горького, 45. E-mail: astafyev-kgb@mail.ru.

Григорьева Анастасия Александровна – студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460014, г. Оренбург, ул. М. Горького, 45.

ЛИТЕРАТУРА

- Имангалиева Н.М. Современные аспекты внутриутробной коррекции пороков развития плода: обзор литературы / Н.М. Имангалиева, Г.К. Нурланова, С.Ш. Исенова [et al.] // Reproductive Medicine. – 2024. – №1. – Р. 103-112. – DOI 10.37800/rm.1.2024.103-112.
- Булатова, В.В. 10 лет с первой операции в Челябинске при синдроме фето-фетальной трансфузии / В.В. Булатова, Е.О. Гусарова // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. – 2023. – Т. 1, №1(8). – С. 4-7.
- Непрокина, А.В. Топографо-анатомические взаимоотношения нижней челюсти и ушной раковины в пренатальном онтогенезе человека / А.В. Непрокина, Е.Д. Луцай // Наука и инновации в медицине. – 2023. – Т. 8, №1. – С. 13-16. – DOI 10.35693/2500-1388-2023-8-1-13-16.
- Козлов Ю.А. Фетоскопическая коррекция миеломенингоцеле - первый российский опыт / Ю.А. Козлов, Н. В. Косовцова, Н.В. Башмакова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, №1. – С. 218-225. – DOI 10.24110/0031-403X-2022-101-1-218-225.
- Косовцова Н.В. Неиммунная водянка плода. Технологии внутриутробной коррекции / Н.В. Косовцова, Я.Ю. Пospelова, М.В. Павличенко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 24, №2. – С. 97-103. – DOI 10.17116/rosakush20242402197.
- Неонатальная офтальмология: руководство для врачей / под ред. В.В. Бржеского, Д.О. Иванова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 288 с.
- Янин, В.Л. Строение нефронов почек детей, рожденных в результате сверхранных преждевременных родов, в динамике постконцептуального возраста / В.Л. Янин, Г.С. Соловьев, Т.Н. Углева [и др.] // Научный медицинский вестник Югры. – 2020. – № 4(26). – С. 24-33. – DOI 10.25017/2306-1367-2020-26-4-24-33
- Кошиц, И.Н. Онтогенез формирования необходимой длины глаза и метаболическая теория патогенеза миопии / И.Н. Кошиц, О.В. Светлова // Биомеханика глаза – 2007: сборник трудов конференций. – М.: Изд-во, 2007. – С. 13-33.
- Васильев, А.В. Анатомо-физиологические параметры глаз у детей, оперированных в течение первого года жизни по поводу врожденной катаракты методом аспирации с имплантацией ИОЛ / А.В. Васильев, В.В. Егоров, Г.П. Смолякова // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2010. – Т. 10, №3. – С. 27-34.
- Schaeffel, F. Prevention of myopia / F. Schaeffel // Ophthalmology. – 2019. – №116(6). – P. 509-517. DOI: 10.1007/s00347-019- 0892-4.
- Verma, A. A novel review of the evidence linking myopia and high intelligenc / A. Verma // Ophthalmology. – 2015. – Article ID 271746. – P.1-8. URL: hindawi.com/journals/joph/2015/271746.
- Пренатальный хориоидальный ангиогенез / Г.В. Рева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – №7–1. – С. 158-164.
- Каган, И.И. Клиническая анатомия органа зрения / И.И. Каган, В.Н. Канюков: Оренбургская государственная медицинская академия, Оренбургский филиал государственного учреждения МНТК «Микрохирургия глаза». – СПб.: Эскулап, 2014. – 191 с.
- Амосов, В.И. Новые подходы к экспертной пренатальной ультразвуковой диагностике глазного гипертелоризма и гипотелоризма / В.И. Амосов, Д.В. Воронин, М.Н. Корлякова // Российский офтальмологический журнал. – 2011. – Т. 4, №1. – С. 4-9.
- Сенникова, Ж.В. Некоторые параметры лицевого черепа плодов человека в 14-17 недель внутриутробного развития / Ж.В. Сенникова, Л.М. Железнов // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, №3. – С. 110.

REFERENCES

- Imangalieva H., Nurlanova G., Isenova C., Apselena M., Dadaeva J. and Urkenova A. Modern aspects of intrauterine correction of fetus developmental defects: A literature review. Reproductive Medicine (Central Asia). 2024;1:103–112. (in Russ) DOI:https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.103-112.
- Bulatova, V. V., Gusarova E. O. 10 years since the first operation in chelyabinsk for twin-to-twin transfusion syndrome. Bulletin of operative surgery and topographic anatomy. 2023;1(1(8)):4-7. (in Russ).
- Neprokina A.V., Lutsai E.D. Topographic and anatomical relationships of the lower jaw and auricle in human prenatal ontogenesis. Science and Innovations in Medicine. 2023;8(1):13-16. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-1-13-16 (in Russ).
- Kozlov Yu.A., Kosovtseva N.V., Bashmakova N.V., Malgina G.B., Rasputin A.A., Kovalkov K.A. Fetoscopic repair of myelomeningocele – first russian experience. Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2022; 101 (1): 218-225.DOI 10.24110/0031-403X-2022-101-1-218-225. (in Russ).
- Kosovtsova NV, Pospelova YaYu, Pavlichenko MV, Markova TV, Osipova LE, Fedorova NA. Non-immune fetal hydrops. Technologies of intrauterine correction. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2024;24(2):97-103. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/rosakush20242402197
- Neonatal'naya oftal'mologiya: rukovodstvo dlya vrachej (Neonatal ophthalmology: a guide for doctors): pod redakciej V. V. Brzheskogo, D. O. Ivanova. Moskva: GEOTAR-Media, 2021:288. (in Russ).

7. Yanin V.L., Solov'ev G. S., Ugleva T. N. [et al.] The structure of the nephrons of the kidneys of premature infants with extremely and very low body weight, born as a result of very early preterm birth at the post-conceptual age. The scientific and practical journal of medicine. 2020;4(26):24-33. – DOI 10.25017/2306-1367-2020-26-4-24-33. (in Russ).
8. Koshic I.N., Svetlova O.V. Ontogenez formirovaniya neobhodimoy dliny glaza i metabolicheskaya teoriya patogeneza miopii (Ontogenesis of the formation of the required eye length and the metabolic theory of the pathogenesis of myopia). Biomekhanika glaza–2007: sbornik trudov konferencii. Moskva, 2007:13-33. (in Russ).
9. Vasil'ev A. V., Egorov V. V., Smolyakova G. P. Anatomic-physiological parameters of children's eyes with congenital cataract were underwent cataract surgery by the method of aspiration with iol implantation on the first year of life: part 1. The dynamics of anatomical and optical parameters of pseudophakic eyes. Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya. 2010;10(3):27–34. (in Russ).
10. Schaeffel F. Prevention of myopia. Ophthalmology. 2019;116(6):509-517. (in Engl) DOI: 10.1007/s00347-019- 0892-4.
11. Verma A. A novel review of the evidence linking myopia and high intelligenc. Ophthalmology. 2015; Article ID 271746:1-8. (in Engl) URL: hindawi.com/journals/joph/2015/271746.
12. Reva G. V. [et al.] Prenatal horioidal angiogenesis. Fundamental research. 2013;7–1:158–164. (in Russ).
13. Kagan I. I., Kanyukov V. N. Klinicheskaya anatomiya organa zreniya (Clinical anatomy of the organ of vision). Orenburgskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya, Orenburgskij filial gosudarstvennogo uchrezhdeniya MNTK «Mikrohirurgiya glaza». Sankt-Peterburg: Eskulap, 2014:191. (in Russ).
14. Amosov V.I., D.V. Voronin, M.N. Korlyakova. New approaches to expert prenatal ultrasound diagnosis of eye hypotelorism and hypertelorism. Russian ophthalmological journal. 2011;4(1):4-9. (in Russ).
15. Sennikova J.V., Zheleznov L.M. Some parameters of the facial skull of the human fetus in the 14-17 weeks of fetal development. Journal of Anatomy and Histopathology. 2015;4(3):110-110. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2015-4-3-110-110>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616:624-004-036.65-84
© Коллектив авторов, 2025

В.Н. Павлов^{1,2}, Р.А. Казихинуров^{1,2}, А.А. Казихинуров¹,
Б.И. Шамсов¹, А.Г. Вардилян¹, А.И. Хасанов², Д.И. Халилов¹

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ПРИ АУГМЕНТАЦИОННОЙ УРЕТРОПЛАСТИКЕ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В последние годы возрос интерес к клеточным технологиям, особенно к мультипотентным мезенхимальным стволовым клеткам стромально-васкулярной фракции (СВФ) аутологичной жировой ткани, из-за их регенеративных свойств. Эти клетки обладают уникальной способностью дифференцироваться и стимулировать восстановление поврежденных тканей, что делает их перспективными в области хирургии и регенеративной медицины. В связи с этим необходимо изучение их применения в клинической практике, особенно в контексте лечения стриктур уретры, которые могут значительно ухудшать качество жизни пациентов.

Цель исследования. Создать модель стриктуры уретры у кроликов-самцов породы «Шиншилла». Оценить морфологические изменения, возникающие в зоне анастомоза при уретропластике оральной слизистой с и без применения СВФ, полученной из аутологичной жировой ткани.

Материал и методы. На первом этапе у кроликов моделировалась стриктура уретры, которая диагностировалась ретроградной уретрографией через месяц.

На втором этапе кроликов разделили на две группы: основная группа, которой была проведена аугментационная уретропластика оральной слизистой с введением СВФ, и группа сравнения, которой была проведена аугментационная уретропластика оральной слизистой. Гистоморфологическая оценка проводилась на 7-, 15-, 30- и 60-е сутки после операции.

Результаты. Гистоморфологический анализ показал, что введение СВФ в зоне анастомоза способствует уменьшению воспаления, увеличению количества сосудов и более раннему восстановлению эпителия слизистой уретры.

Заключение. Экспериментальные данные подтверждают, что СВФ снижает выраженность рубцевания, активируя ангиогенез и обеспечивая регенеративные и иммуномодулирующие эффекты, что позволяет применять полученные результаты в клинической практике.

Ключевые слова: стриктура уретры, буккальный графт, стромально-васкулярная фракция, уретропластика.

V.N. Pavlov, R.A. Kazikhinurov, A.A. Kazikhinurov,
B.I. Shamsov, A.G. Vardikyan, A.I. Khasanov, D.I. Khalilov

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF STROMAL-VASCULAR FRACTION IN AUGMENTATION URETHROPLASTY

In recent years, there has been an increased interest in cell-based technologies, especially multipotent mesenchymal stem cells from the stromal-vascular fraction (SVF) of autologous adipose tissue, because of their regenerative properties. These cells have a unique ability to differentiate and can contribute to the repair of damaged tissues, which makes them promising in the field of surgery and regenerative medicine. In this regard, there is a need to study their use in clinical practice, especially in the context of the treatment of urethral strictures, which can significantly impair the quality of life of patients.

Purpose of the study. To create a model of the urethral stricture in male rabbits of the Chinchilla breed. To evaluate morphological changes occurring in the anastomosis zone during urethroplasty of the oral mucosa with and without the use of SVF obtained from autologous adipose tissue.

Material and methods. At the first stage, urethral stricture was modeled in rabbits and diagnosed by retrograde urethrography after one month time.

At the second stage, the rabbits were divided into two groups: the main group, which underwent oral mucosa augmentation urethroplasty with SVF injection, and the comparison group, which underwent oral mucosa augmentation urethroplasty. Histomorphologic evaluation was performed at 7, 15, 30, and 60 days postoperatively.

Results. Histomorphologic analysis showed that the introduction of SVF in the anastomosis zone promotes a decrease in the severity of inflammation, an increase in the number of vessels and earlier recovery of the urethral mucosal epithelium.

Conclusion. Experimental data confirm that SVF reduces the severity of scarring, activating angiogenesis and providing regenerative and immunomodulatory effects, which allows to apply the results obtained into clinical practice.

Key words: urethral stricture, buccal graft, stromal-vascular fraction, urethroplasty.

Стриктура уретры – это сужение передней части мочеиспускательного канала, вызванное рубцовыми изменениями в уретральной слизистой, сопровождающееся различной степенью спонгиоза [1,2]. Сложная гистологическая структура уретры предрасполагает её ткани к разнообразным повреждениям,

что сопровождается многогранными процессами заживления, часто приводящими к образованию рубцовой ткани [3].

Оптимизация результатов лечения стриктур уретры предполагает не только совершенствование хирургической техники уретропластики, но и необходимость разра-

ботки методов, воздействующих на патогенетические механизмы развития стриктур. На сегодняшний день анастомотические уретропластики показывают высокую эффективность, достигающую 82-100% [4-6]. В то же время аугментационные уретропластики имеют более низкие результаты с уровнем успешности 80-90% [7-9]. Однако стоит отметить, что частота рецидивов после аугментационной уретропластики составляет 10-20% [10].

Современные успехи в лечении стриктур уретры у мужчин в значительной степени могут быть обусловлены достижениями регенеративной медицины и тканевой инженерии.

Целью данного исследования является создание модели стриктуры уретры у кроликов-самцов породы «Шиншилла». Оценить морфологические изменения, возникающие в зоне анастомоза при уретропластике оральной слизистой с применением и без применения стромально-васкулярной фракции (СВФ), полученной из аутологичной жировой ткани.

Материал и методы

В нашем экспериментальном исследовании было проведено изучение влияния стромально-васкулярной фракции (СВФ), полученной из аутологичной жировой ткани, на процессы альтерации и репарации в зоне анастомоза уретры. Для достижения поставленных целей проведено гистоморфологическое исследование. Экспериментальная работа была выполнена на 30 самцах кроликов породы «Шиншилла» весом от 2200 до 2500 г. Животные содержались в условиях вивария при строгом соблюдении всех установленных стандартов и нормативных требований, касающихся обращений с животными и проведения научных экспериментов. Данная работа получила одобрение этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (протокол № 10 от 15 декабря 2021 года), что подтверждает соответствие проведённых исследований этическим

нормам. Перед началом эксперимента все отобранные животные прошли тщательный ветеринарный осмотр и были признаны клинически здоровыми, что обеспечило надежность и достоверность получаемых данных.

Экспериментальная часть работы проводилась в виварии ФГБОУ БГМУ Минздрава России. Были строго соблюдены все нормативные требования, предъявляемые к исследованиям с участием животных, включая правила из приложения к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12 августа 1977 года, № 755, и включая Европейскую Конвенцию, подписанную в Страсбурге 18 марта 1986 года, о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или для других научных целях.

На первом этапе эксперимента проведено моделирование стриктур уретры в соответствии со способом, предложенным Hai-Jun Yao и его коллегами [11]. Операция проводилась следующим образом: половой член животного брался на держалку (рис. 1а), затем для идентификации просвета в мочеиспускательный канал вводился мочеточниковый катетер №6 Ch (рис. 1б). Уретра рассекалась в продольном направлении по вентральной поверхности (рис. 1в). С использованием электрохирургического аппарата ERBE VIO 3 (Германия) в биполярном режиме мощностью 40 Вт осуществлялось повреждение слизистой оболочки уретры по дорсальной полуокружности путем нанесения коагуляционной травмы (рис. 1г). Восстановление целостности уретры производилось с применением синтетической рассасывающейся нити «Monosyn-6/0» (B. Braun, Германия). Далее в просвет уретры устанавливался мочеточниковый катетер 6 Ch (VOLKMANN, Германия) на срок до 24 часов (рис. 1д). Операция заканчивалась послойным ушиванием раны.

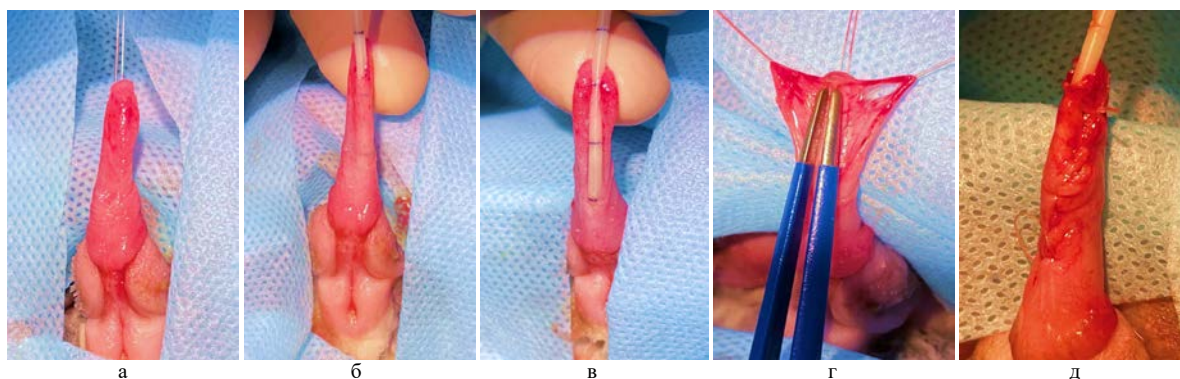


Рис. 1. Этап моделирования стриктуры уретры: а – формирование операционного доступа, половой член взят на держалки; б – мобилизация уретры и установка мочеточникового катетера; в – рассечение уретры по вентральной поверхности; г – коагуляция стенки уретры по дорсальной полуокружности; д – ушивание послеоперационной раны и установка мочеточникового катетера

В послеоперационном периоде в течение 24 часов животным не предоставлялась пища, однако доступ к воде оставался неограниченным. По истечении указанного временного интервала осуществлялся переход на стандартный пищевой режим. Удалялся мочеточниковый катетер.

В качестве диагностического критерия для оценки полученных результатов использовалась ретроградная уретрография, проводимая в двух проекциях: прямой (рис. 2а) и боковой (рис. 2б). В соответствии с результатами, полученными в ходе ретроградной уретрографии, через месяц после моделирования у 24 кроликов была диагностирована стриктура уретры, в то время как у 4-х особей данное заболевание не было выявлено. Кроме того, у 2-х кроликов был зарегистрирован уретро-кожный свищ. Шесть последних кроликов были исключены из дальнейшего исследования.

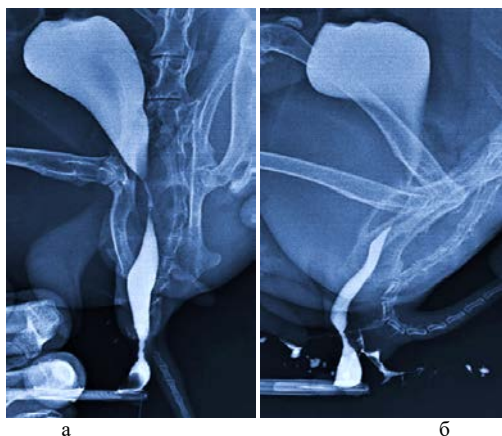


Рис. 2. Ретроградная уретрография: а – прямая проекция; б – боковая проекция

На втором этапе исследования была проведена рандомизация животных на две группы: основная группа (n=12), которой была выполнена аугментационная уретропластика с использованием буккальной слизистой и введения СВФ, и группа сравнения (n=12), которой также была проведена аугментационная уретропластика с использованием буккальной слизистой, однако без введения СВФ.

Этапы предоперационной подготовки, анестезии кроликов, создания хирургического доступа, мобилизации уретры и послеоперационного ухода за животными проводились аналогично первому этапу исследования.

По методике Khan Sh. и Jing W. проведен этап получения стромально-васкулярной фракции (СВФ) [12,13]. В асептических условиях осуществлялся разрез в межлопаточной области длиной 2,5-3 см (рис. 3а), затем извлечена «жировая подушечка» (рис. 3б). Полученный материал омывался физиологическим раствором натрия хлорида и высушивался. «Жировая подушечка» измельчалась хирургическими ножницами на протяжении 5 минут (рис. 3в), затем механически эмульгировалась в течение 1 минуты, перемещалась между шприцами со скоростью 10 мл/с (рис. 3г). Морцеллированная ткань помещалась в шприц Артрекс (Arthrex ACP) объемом 15 мл и центрифугировалась в течение 3 минут при 2000 оборотах/мин (рис. 3д,е). Вещество, находящееся под масляным слоем, было идентифицировано как СВФ и отделено для дальнейшего использования. Общий объем полученной СВФ составил примерно 0,5-1 мл.

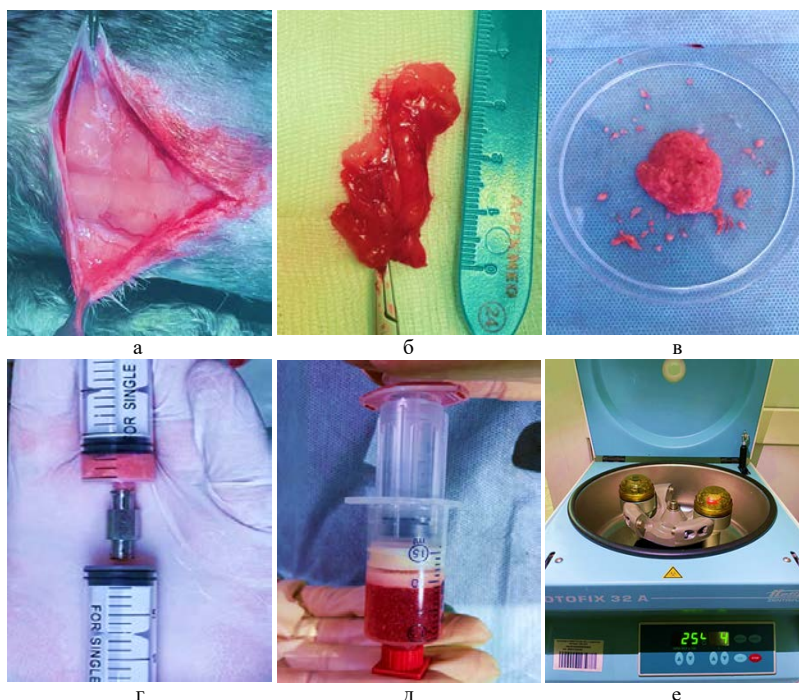


Рис. 3. Этап получения стромально-васкулярной фракции: а – разрез в межлопаточной области; б – извлечённая жировая подушка; в – измельченная жировая ткань; г – эмульгирование жировой ткани механическим путем; д, е – центрифугирование морцеллированной жировой ткани

Далее, согласно методике Geovanne F.S. [14], был проведен этап забора графта (рис. 4а,б). Аналогично первому этапу рассекалась вентральная стенка уретры, визуальнo идентифицировалась зона стриктуры уретры, в которой уретра рассекалась по дорсальной поверхности (дистальнее и проксимальнее стриктуры на 0,5 см) (рис. 4в), после этого подшивали буккальный графт (рис. 4г). С помощью инсулинового шприца Vogt Medical объемом 1 мл U100 с иглой 30G*8 мм вводили СВФ под белочную оболочку кавернозных тел в спонгиозную ткань уретры и под графт в объеме 0,5-1 мл (рис. 4д). Операция завершалась ушиванием уретры, послойным ушива-

нием раны синтетической рассасывающейся нитью «Мопосуп-6/0» (B.Braun, Германия) и установкой мочеточникового катетера 6 Ch (VOLKMANN, Германия) (рис. 4е), который удалялся на 3-й день после операции. Забор образцов материала проводился на 7-, 14-, 30- и 60-е сутки после проведения оперативного вмешательства. На каждом из указанных временных интервалов из эксперимента исключались по три животного из каждой группы. Все полученные образцы тканей фиксировались в растворе забуференного формалина, после чего изготавливались парафиновые блоки и готовились микропрепараты для последующего анализа.

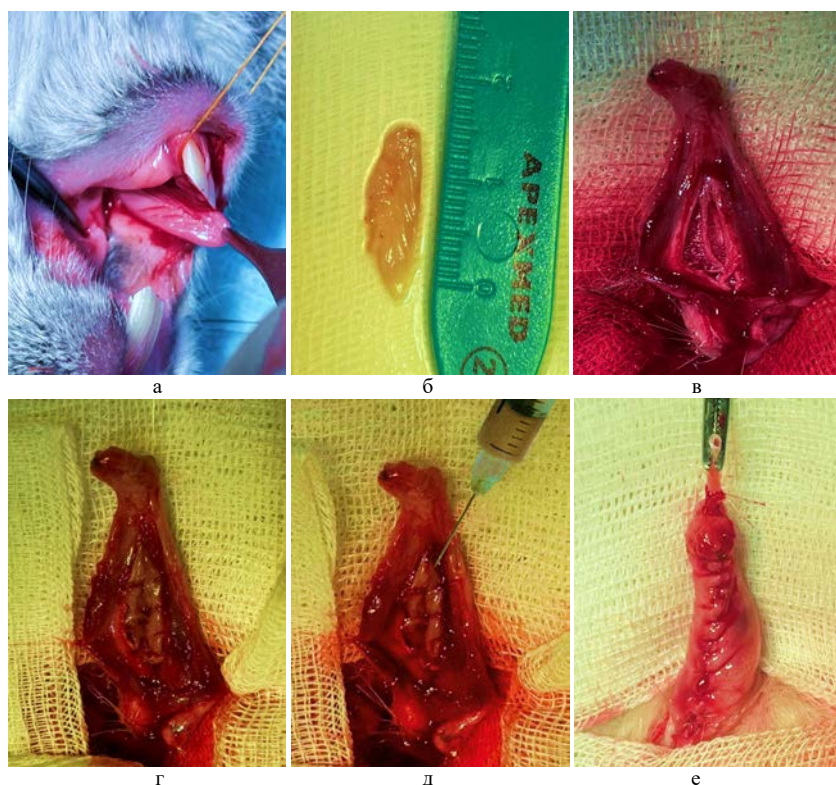


Рис. 4. Этап забора графта и введение стромально-васкулярной фракции: а, б – этапы забора графта; в – этап рассечения дорсальной стенки уретры; г – этап подшивания графта, д – этап введения стромально-васкулярной фракции; е – этап ушивания раны и установки уретрального катетера

Результаты

На седьмой день эксперимента в обеих группах была зафиксирована выраженная воспалительная активность в области оперативного вмешательства, сопровождающаяся наличием участков геморрагического пропитывания. Инфильтрат демонстрировал смешанный характер и включал в себя лейкоциты, лимфоциты, плазмоциты и макрофаги (рис. 5), что указывает на активизацию иммунного ответа и репаративных процессов, задействованных в процессе заживления тканей.

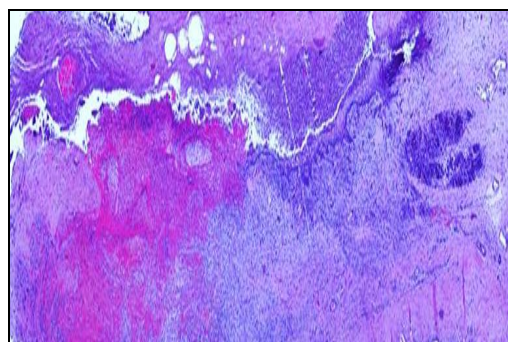


Рис. 5. Микропрепараты образцов тканей на 7-е сутки (окраска гематоксилином и эозином): в обеих группах отмечался участок активного воспаления, состоящий из лейкоцитов, лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов. В левой части рисунка виден прерывистый базальный слой поверхностного плоского эпителия с массивными кровоизлияниями, $\times 50$

На 14-й день проведения эксперимента в группе с применением СВФ была зафиксирована менее выраженная степень воспалительного инфильтрата. При этом оба пещеристых тела сохраняли свою анатомическую целостность. В зоне анастомоза наблюдалось значительное количество полнокровных сосудов, а также отдельные мышечные волокна (рис. 6а), что указывает на активные процессы регенерации и восстановление тканей. В противоположной группе без применения СВФ фиксировался выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат с очищением области от острого воспаления заметным уменьшением зоны отека органа и диффузно-мелкоочаговым лимфоплазмочитарным инфильтратом в кавернозных телах (рис. 6б).

На 30-й день эксперимента воспалительный инфильтрат отсутствовал во всех

группах. В группе сравнения наблюдались частичная атрофия эпителия слизистой уретры и атрофированные сосудистые каналы (рис. 7а). В основной группе, напротив, сохраняется целостность эпителия периуретральных желез, а также отмечается расширение протоков и относительное увеличение количества капилляров (рис. 7б).

На 60-й день эксперимента в группе, в которой не использовался СВФ, было зафиксировано выраженное увеличение фиброзной ткани, сопровождающееся атрофией клеточных элементов в губчатом теле уретры и наличием мелких участков инфильтрации гемосидерина (рис. 8а). В группе с применением СВФ отмечалось восстановление эпителия слизистой уретры, при этом степень фиброза была визуально меньшей, а количество сосудов увеличилось (рис. 8б).

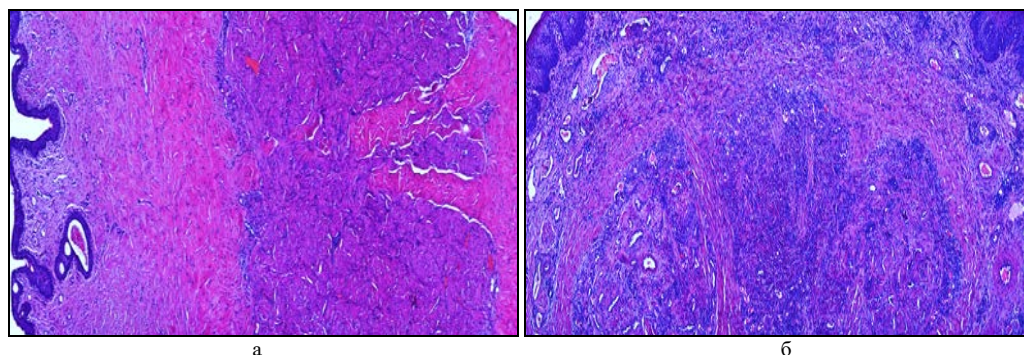


Рис. 6. Микропрепараты образцов тканей основной группы (а) и группы сравнения (б) на 14-й день (окраска гематоксилином и эозином): а – в основной группе в зоне анастомоза наблюдается менее выраженный воспалительный инфильтрат, который не затрагивает пещеристые тела; также отмечаются многочисленные полнокровные сосуды и отдельные мышечные волокна, $\times 50$; б – в группе сравнения фиксировался выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат, отмечались очищение от острого воспалительного процесса, значительное уменьшение зоны отека органа и диффузно-мелкоочаговый лимфоплазмочитарный инфильтрат в кавернозных телах, $\times 50$

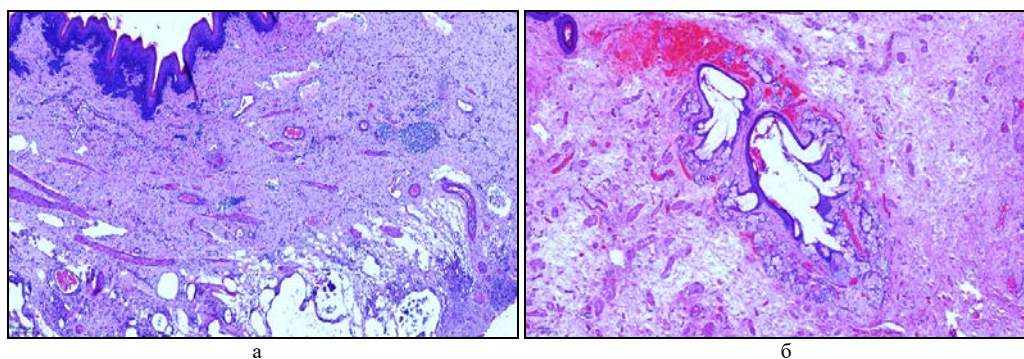


Рис. 7. Микропрепараты образцов тканей в группе сравнения (а) и основной группы (б) на 30-й день (окраска гематоксилином и эозином), $\times 50$

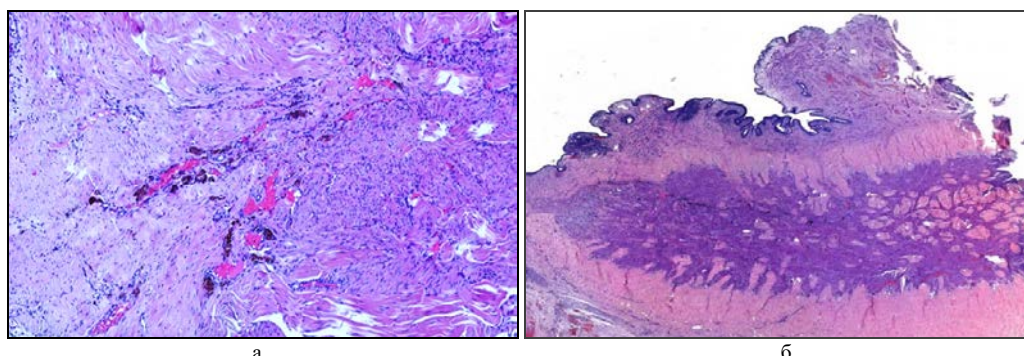


Рис. 8. Микропрепараты образцов тканей группы сравнения (а) и основной группы (б) на 60-й день (окраска гематоксилином и эозином), $\times 50$

На 60-й день эксперимента в группе без применения СВФ при окраске по Ван-Гизону наблюдалось образование интенсивно окрашенных плотно упакованных коллагеновых

волокон и мышечной ткани (рис. 9а). В группе с применением СВФ рубец выглядит рыхлым, менее интенсивно окрашенным, с наличием сосудов и мышечных волокон (рис. 9б).

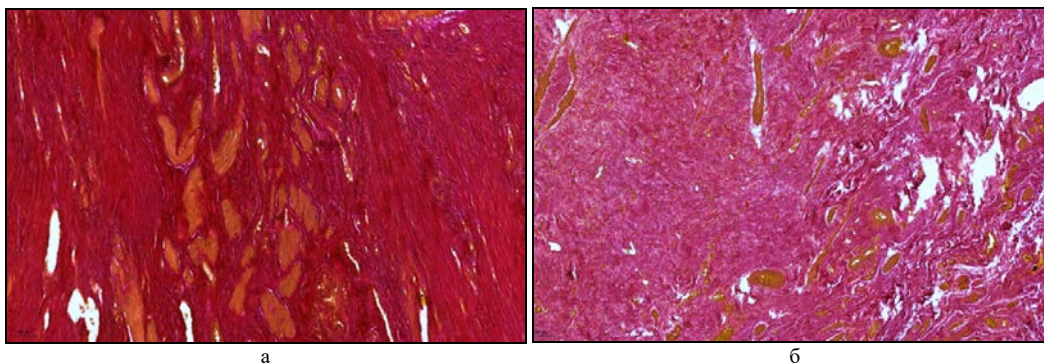


Рис. 9. Микропрепараты образцов тканей группы сравнения (а) и основной группы (б) на 60-й день (окраска по Ван-Гизону), $\times 100$

Обсуждение

Различные аугментационные методы уретеропластики восстанавливают проходимость уретры, однако реконструированная область может подвергаться высокому риску образования новых стриктур из-за прогрессирующего фиброза [15].

В последние годы жировая ткань привлекла значительное внимание исследователей и медицинских специалистов, что обусловлено ее потенциалом в качестве перспективного источника клеток для тканевой инженерии и регенеративной медицины. В частности, СВФ, полученная из аутологичной жировой ткани, демонстрирует обнадеживающие результаты в ряде клинических случаев. Исследования показывают, что СВФ обладает уникальными биологическими свойствами, которые могут быть эффективно использованы для восстановления поврежденных тканей. Это особенно актуально в контексте патологий, при которых процессы регенерации тканей нарушены [16].

Основной механизм действия заключается в сложной взаимосвязи между разнообразными клеточными популяциями СВФ и клетками реципиентной зоны. Это взаимодействие способствует активации процессов дифференцировки клеток, ангиогенезу и иммуномодуляции, что приводит к восстановлению поврежденных тканей и клеток, увеличению капиллярной сети, снижает риск формирования грубых рубцов и повторного спонгиоза фиброза, особенно в местах анастомозов и как результат – уменьшает вероятность реци-

дива заболевания [17]. Кроме того, СВФ способен стимулировать пролиферацию клеток гладкой и поперечнополосатой мускулатуры уретры, а также усиливать синтез коллагеновых и эластиновых волокон в периуретральных тканях [18].

Таким образом, углубленное исследование механизмов действия СВФ, а также совершенствование методов его применения представляют собой значительные шаги вперед в области клеточной терапии и восстановительной медицины. Эти достижения имеют потенциал для кардинального улучшения клинических исходов и повышения эффективности лечения пациентов, страдающих от различных заболеваний. В контексте актуальных научных исследований можно констатировать, что прогресс в данной области знаний будет детерминировать не только совершенствование существующих терапевтических методик, но и разработку инновационных медицинских стратегий, ориентированных на преодоление сложных патогенетических и клинических проблем.

Заключение

Полученные экспериментальные результаты демонстрируют, что СВФ благодаря своей способности стимулировать ангиогенез, регенеративным и иммуномодулирующим свойствам, позволяет снизить риск формирования грубых рубцов и спонгиоза фиброза. Кроме того, полученные результаты позволяют надеяться и на практическое использование в хирургическом лечении протяженных и рецидивирующих стриктур уретры.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой урологии и онкологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

Казихинов Рустем Альфритович – к.м.н., доцент кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: royuuro@mail.ru.

Казахинуров Альберт Альфритович – д.м.н., профессор кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: Alberturo@mail.ru.
Шамсов Бедил Исупович – аспирант кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: bedilshamsov@mail.ru.
Вардиан Андраник Гарегинович – аспирант кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: a@urologufa.ru.
Хасанов Азат Ильдарович – врач-уролог урологического отделения Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, Шафиева 2. E-mail: khasanov-azat@inbox.ru.
Халилов Данил Ильмирович – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: halilovdani12001@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Котов, С.В. Стриктуры уретры у мужчин. Выбор метода уретропластики / С.В. Котов. – М.: АБВ-пресс, 2018. – 179 с.
2. Клинические рекомендации. Стриктура уретры (утв. Минздравом России) / М.И. Коган [и др.]. – М.; 2020. – 29 с.
3. Martina, C. Cells Involved in Urethral Tissue Engineering: Systematic Review / C. Martina, Z. Stanislav, D. Lubos // Cell Transplant. – 2019. – Vol. 28, № 9-10. – P. 1106-1115.
4. Стриктура уретры и способы ее коррекции / Р. А. Казахинуров [и др.]. // Креативная хирургия и онкология. – 2023. Т. 13, №1. – С. 58-67.
5. Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела при стриктурах бульбозной уретры. Систематический обзор литературы / М.И. Катибов [и др.]. // Урология. – 2024. – № 1. – С. 135-142.
6. Surgical and patient-reported outcomes of urethroplasty for bulbar stricture due to a straddle injury / H. Akio [et al.]. // World J Urol. – 2020. – Vol. 38, № 7. – P. 1805-1811.
7. Оценка эффективности методов буккальной уретропластики при стриктурах мочеиспускательного канала у мужчин. (Обзор литературы) / Н.В. Поляков [и др.]. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 106-113.
8. Котов, С. В. Современный подход к лечению склероатрофического лихена и его осложнений / С. В. Котов, Э. М. Алекберов, М. М. Иришян // Экспериментальная и клиническая урология. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 34-43.
9. One-sided dorsal onlay urethroplasty with penile invagination (Kulkarni Urethroplasty) for complex anterior urethral strictures: a single-center experience / T. Kazuki [et al.]. // Int. J. Urol. – 2025. – Vol. 32, № 5. – P. 593-597.
10. Сложные стриктуры спонгиозной уретры с многоэтапным лечением: прогнозирование риска рецидива / М.И. Коган [и др.]. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 136-141.
11. Three new experimental models of anterior urethral stricture in rabbits / Y. Hai-Jun [et al.]. // Transl Androl Urol. – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 761-772.
12. Standardization and characterization of adipose-derived stromal vascular fraction from New Zealand white rabbits for bone tissue engineering / Sh. Khan [et al.]. // Vet World. – 2021. – Vol. 14, № 2. – P. 508-514.
13. Mechanical micronization of lipoaspirates for the treatment of hypertrophic scars / W. Jing [et al.]. // Stem Cell Res Ther. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 1140-1150.
14. Histopathological evaluation of urethroplasty with dorsal buccal mucosa: an experimental study in rabbits / F.S. Geovanne [et al.]. // Int Braz J Urol. – 2008. – Vol. 34, №3. – P. 345-351.
15. Oral Submucous Fibrosis Secondary to Buccal Mucosal Graft for Urethroplasty / H.M. Ansari [et al.]. // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2022. – Vol. 74, №3. – P. 5601-5603.
16. Регенеративные технологии при реконструктивных операциях на уретре: обзор литературы. Часть 1 / В.Н. Павлов [и др.]. // Урология. – 2023. – № 5. – С. 113-117.
17. Способ дорсальной augmentационной уретропластики при стриктурах уретры у мужчин: патент № 2798681 Рос. Федерации; заявл. 06.12.2022; опубл. 23.06.2023. Бюл. № 18. 11 с.
18. Регенеративные технологии при реконструктивных операциях на уретре: обзор литературы. Часть 2 / В.Н. Павлов [и др.]. // Урология. – 2023. – № 6. – С. 46-52.

REFERENCES

1. Kotov SV. Strikтуры uretry u muzhchin. Vybora metoda uretroplastiki (Urethral strictures in men. The choice of urethroplasty method). Moscow: ABV-press; 2018:179. (in Russ)
2. Kogan MI, [et al.] Klinicheskie rekomendatsii. Striktura uretry (utv. Minzdravom Rossii) (Clinical guidelines. Urethral stricture (approved by the Ministry of Health of Russia)). Moscow; 2020:29. (in Russ)
3. Martina C, Stanislav Z, Lubos D. Cells Involved in Urethral Tissue Engineering: Systematic Review. Cell Transplant. 2019;28(9-10):1106-1115. (in Engl)
4. Kazikhinurov RA, [et al.] Urethral stricture and methods of its correction. Creative Surgery and Oncology [Kreativnaya Khirurgiya i Onkologiya]. 2023;13(1):58-67. (in Russ)
5. Katibov MI, [et al.] Anastomotic urethroplasty without transection of the corpus spongiosum for bulbar urethral strictures. A systematic review of the literature. Urology [Urologiya]. 2024;(1):135-142. (in Russ)
6. Akio H, [et al.] Surgical and patient-reported outcomes of urethroplasty for bulbar stricture due to a straddle injury. World J Urol. 2020;38(7):1805-1811. (in Engl)
7. Butnaru DV. Mesto tkanevoi inzhenerii v khirurgicheskom lechenii struktur uretry u muzhchin (The role of tissue engineering in the surgical treatment of urethral strictures in men) [dissertation abstract]. Ufa; 2023:47. (in Russ)
8. Kotov SV, Alekberov EM, Iritsyan MM. Modern approach to the treatment of lichen sclerosis and its complications. Experimental and Clinical Urology [Eksperimental'naya i Klinicheskaya Urologiya]. 2023;16(4):34-43. (in Russ)
9. Kazuki T, [et al.] One-sided dorsal onlay urethroplasty with penile invagination (Kulkarni Urethroplasty) for complex anterior urethral strictures: a single-center experience. Int. J. Urol. 2025;32(5):593-597. (in Engl)
10. Kogan MI, [et al.] Complex strictures of the spongiosal urethra with multi-stage treatment: prediction of the risk of recurrence. Experimental and Clinical Urology [Eksperimental'naya i Klinicheskaya Urologiya]. 2022;15(1):136-141. (in Russ)
11. Hai-Jun Y, [et al.] Three new experimental models of anterior urethral stricture in rabbits. Transl Androl Urol. 2022;11(6):761-772. (in Engl)
12. Khan Sh, [et al.] Standardization and characterization of adipose-derived stromal vascular fraction from New Zealand white rabbits for bone tissue engineering. Vet World. 2021;14(2):508-514. (in Engl)
13. Jing W, [et al.] Mechanical micronization of lipoaspirates for the treatment of hypertrophic scars. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):1140-1150. (in Engl)
14. Geovanne FS, [et al.] Histopathological evaluation of urethroplasty with dorsal buccal mucosa: an experimental study in rabbits. Int Braz J Urol. 2008;34(3):345-351. (in Engl)

15. Ansari HM, [et al.] Oral Submucous Fibrosis Secondary to Buccal Mucosal Graft for Urethroplasty. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;74(3):5601-5603. (in Engl)
16. Pavlov VN, [et al.] Regenerative technologies in reconstructive operations on the urethra: a review of the literature. Part 1. Urology [Urologiya]. 2023;(5):113-117. (in Russ)
17. Sposob dorsal'noi augmentatsionnoi uretroplastiki pri strikturakh uretry u muzhchin (A method of dorsal augmentation urethroplasty for urethral strictures in men): patent № 2798681 Ros. Federatsii; zayavl. 06.12.2022; opubl. 23.06.2023. Byul. № 18:11. (in Russ)
18. Pavlov VN, [et al.] Regenerative technologies in reconstructive operations on the urethra: a review of the literature. Part 2. Urology [Urologiya]. 2023;(6):46-52. (in Russ)

УДК 612.112.95
© Коллектив авторов, 2025

К.В. Данилко¹, Э.Ю. Ямансаров¹, В.А. Солнцев¹,
Р.В. Плотницкий¹, С.В. Витковский¹, О.Б. Казакова²
**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ОЛЕАНАНОВЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ
НА МОНОЦИТЫ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Уфимский институт химии Уфимского федерального
исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа

Цель. Изучение влияния *гем*-нитрохлоропроизводных олеанановых тритерпеноидов на клеточную жизнеспособность моноцитов человека.

Материал и методы. В ходе стандартных экспериментов оценки клеточной выживаемости с помощью реагента AlamarBlue и планшетного ридера «TecanSpark 10M» был проведен анализ цитотоксической активности полусинтетических тритерпеноидов в отношении моноцитов человека в диапазоне действующих концентраций 10-0,001 мкмоль/л.

Результаты. Экспериментальное исследование показало, что в концентрациях 10-0,001 мкмоль/л испытуемые соединения не вызывают гибель клеток и практически не оказывают влияния на жизнеспособность моноцитов. При этом 3R-нитрохлоропроизводное на основе олеаноловой кислоты проявило максимальный эффект стимуляции пролиферации клеток в концентрации 1 мкмоль/л, в результате этого увеличилась их жизнеспособность в условиях эксперимента. При этом был определен диапазон концентраций в 10-0,001 мкмоль/л, в котором отсутствует цитотоксический эффект. Данный диапазон является широким для представителей данного класса веществ и превосходит таковой для известных противовоспалительных агентов метил бардоксолона и омавелоксолона, которые проявляют свой защитный эффект только в наномолярных концентрациях, а при микромолярных обладают цитотоксичностью.

Заключение. На основании проведенного исследования можно сделать вывод об отсутствии цитотоксичности *гем*-нитрохлоропроизводных тритерпеноидов в отношении моноцитов человека. Полученные данные также свидетельствуют о пригодности для дальнейшего изучения в качестве защитных агентов при воспалительных реакциях.

Ключевые слова: тритерпеноид, олеанан, *гем*-нитрохлоро-производное, клеточная жизнеспособность, моноцит.

K.V. Danilko, E.Yu. Yamansarov, V.A. Solntzev,
R.V. Plotnitskii, S.V. Vitkovskii, O.B. Kazakova
EFFECT OF OLEANANE TRITERPENOID DERIVATIVES ON MONOCYTES

Objective. To study the effect of *gem*-nitrochloro derivatives of oleanane triterpenoids on the cell viability of human monocytes.

Material and methods. In the course of standard experiments to assess cell viability using the Alamar Blue reagent and the Tecan Spark 10M plate reader, the cytotoxic activity of semisynthetic triterpenoids was analyzed against human monocytes in the range of effective concentrations of 10-0.001 μ M.

Results. The experimental study showed that at concentrations of 10-0.001 μ M, the test compounds do not cause cell death and have virtually no effect on the viability of monocytes. At the same time, the 3R-nitrochloro derivative based on oleanolic acid showed the maximum effect of stimulating cell proliferation at a concentration of 1 μ M, resulting in an increase in their viability under experimental conditions. In this case, a concentration range of 10-0.001 μ M was determined, in which there was no cytotoxic effect. This range is wide for representatives of this class of substances and exceeds that of the known anti-inflammatory agents such as methyl bardoxolone and omaveloxolone, which exhibit their protective effect only in nM concentrations, and at μ M concentrations they have cytotoxicity.

Conclusion. Based on the conducted study, it can be concluded that there is no cytotoxicity of *gem*-nitrochloro derivatives of triterpenoids against human monocytes. The data obtained also indicate their suitability for further study as protective agents for combating inflammatory reactions.

Key words: triterpenoid, oleanane, *gem*-nitrochloro derivative, cellular viability, monocyte.

Известно, что воспалительные процессы играют критическую роль в развитии хронических заболеваний сердца, легких, печени, почек, атеросклероза, злокачественных опухолей, а также метаболических и нейродегенеративных нарушений [10]. Благодаря особенностям биохимических реакций в основе процессов жизнедеятельности ежедневно наш организм

подвергается воздействию таких неблагоприятных факторов как воспалительный, окислительный, электрофильный и метаболический стрессы. Одно из ключевых мест в системе самозащиты клеток организма и в поддержании гомеостаза занимает транскрипционный фактор Nrf2 [5], который регулирует экспрессию нескольких сотен генов, кодирующих про-

дукцию защитных белков с противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, функциями, обеспечивающими метаболизм лекарств и регуляцию внутриклеточного гомеостаза белков. В нормальном состоянии Nrf2 находится под контролем редокс-чувствительного белка Keap-1, который отвечает за запуск системы протеолитической деградации Nrf2 и фактически является сенсором внутриклеточного стресса. В условиях взаимодействия с электрофилами или активными формами кислорода высокореакционноспособные остатки цистеина в структуре Keap-1 подвергаются модификации, в результате чего изменяется функциональность и нарушается баланс в поддержании концентрации Nrf2 в сторону повышения экспрессии и накопления. В совокупности это приводит к запуску каскада биохимических защитных механизмов [5].

В процессе создания молекул, нацеленных на фактор Nrf2, была показана перспек-

тива «мультиадресного» подхода, когда мишенью становятся не только реакционноспособные остатки цистеина, но и другие аминокислоты [4]. Кроме того, проводятся поиск и разработка нековалентных ингибиторов белок-белковых взаимодействий Keap-1 [8]. Однако большинство из изучаемых сегодня активаторов Nrf2 являются акцепторами Михаэля в реакциях с тиолами и способны ковалентно связываться с цистеином. К ним относятся сульфорафан, диметилфумарат, нитрозамещенные жирные кислоты, циклические гидроксиламины [10]. Другим ярким примером таких агентов может служить производное олеаноловой кислоты, известное как CDDO-Me или метил бардоксолон (рис. 1) [8], которое изучалось в 2000-2010-х гг. в качестве молекулярного агента – активатора антиоксидантного фактора транскрипции Nrf2 и одновременно ингибитора провоспалительного фактора транскрипции NF-κB.

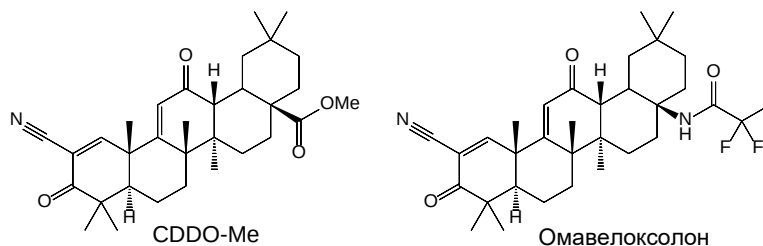


Рис. 1. Структуры производных олеаноловой кислоты – CDDO-Me и омавелоксолон

Пентациклические тритерпеноиды – известные цитотоксические агенты [1]. Тем не менее, данное соединение характеризуется высоким уровнем антиоксидантной и противовоспалительной активности, действуя как ковалентный ингибитор системы убиквитинирования транскрипционного фактора Nrf2 [6]. Разработчики рассматривали молекулу в качестве лекарственного средства для борьбы с хронической болезнью почек и достигли третьей фазы клинических испытаний, которые были остановлены в 2012 г. [4]. В 2023 г. производное олеаноловой кислоты следующего поколения – RTA 408 или омавелоксолон (рис. 1) было одобрено в США для лечения атаки Фридрейха. RTA 408 проявляет свою фармакологическую активность через тот же механизм действия, что и CDDO-Me [9].

Оба соединения объединяет наличие в структуре α,β -ненасыщенной кетогруппы в

цикле А с электроноакцепторным циано-заместителем у атома углерода C-2, а также незамещенного енонового цикла в кольце С. Подобная структура обеспечивает возможность обратимого ковалентного взаимодействия «активированных» двойных связей в реакции Михаэля с тиольными группами реакционноспособных остатков цистеина в структуре молекулярной мишени – белке Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) с последующим запуском каскада биохимических и фармакологических эффектов [10].

Другим перспективным классом производных природных тритерпеноидов в качестве ковалентных ингибиторов воспалительных процессов являются *гем*-галонитропроизводные. Ранее нами были синтезированы диастереомерные *гем*-нитрохлоротритерпеноиды на основе аллобетулина и олеаноловой кислоты [3] (рис. 2).

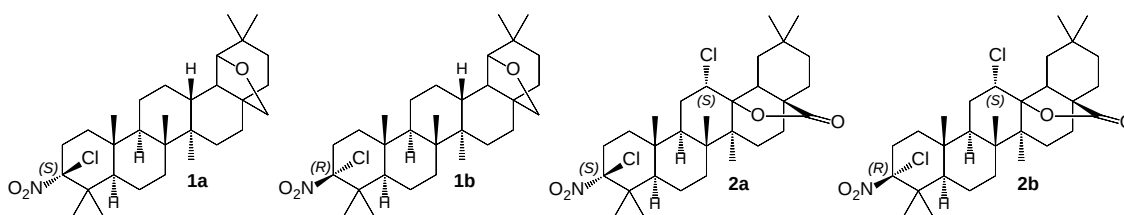


Рис. 2. Структуры производных 1-2

Целью настоящего исследования была оценка влияния новых гем-нитрохлоропроизводных олеанановых тритерпеноидов на клеточную жизнеспособность моноцитов человека.

Материал и методы

Новые производные пентациклических тритерпеноидов 3-нитро-3-хлоро-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан (1) и 3-нитро-3,12 α -дихлоро-13,28-эпокси-28-оксо-18 α -олеан (2) (рис. 2) были синтезированы на базе Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии науки согласно ранее описанной методике, спектральные характеристики производных соответствовали литературным данным [2].

Подготовка клеток

Моноциты были изолированы с помощью центрифугирования на градиенте плотности из лейкотромбослоя периферической донорской крови. Лейкотромбослой из пакета переносили в стерильные флаконы и смешивали с фосфатным солевым буфером без кальция и магния (PBS, Биолот, Россия) в соотношении 1:1 по объему. Разбавленную суспензию клеток осторожно наслаивали на поверхность слоя фикола (Панэко, Россия) объемом 15 мл и центрифугировали 30 мин при 420 gcf (Eppendorf, Германия) без использования тормоза. Мононуклеарные клетки из белого интерфазного слоя градиента фикола аккуратно собирали и промывали дважды раствором PBS. На следующем этапе мононуклеарные клетки наслаивали на градиент Percoll (SigmaAldrich, USA) и еще раз центрифугировали 30 мин при 420 gcf. После сбора белого интерфазного слоя клетки также промывали дважды раствором PBS. Полученные клетки подсчитывали на автоматическом счетчике (TC20, BioRad, США), смешивали их с суспензией CD14⁺ магнитных частиц (Miltenyi Biotec's monocyte isolation kit, Bergisch Gladbach, Germany). Затем проводили положительную сортировку клеток с помощью магнитного штатива. Собранные моноциты подсчитывали с помощью счетчика клеток и ресуспендировали в полной культуральной среде RPMI 1640 (Панэко, Россия), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Capricorn, Германия).

Для эксперимента клетки рассаживали в 96-луночные культуральные планшеты по 10000 клеток на лунку в 100 мкл полной среды культивирования и оставляли для адгезии на 1 сутки при температуре 37 градусов по Цельсию, содержании 5% CO₂ в воздухе в увлажненной атмосфере инкубатора.

Подготовка соединений

Анализируемые соединения были растворены последовательно в смеси диметилсульфоксида (ДМСО) и этанола 95% в соотношении 1:1 до концентрации 10 моль/л, а затем в полной культуральной среде RPMI 1640 до получения 10 мкмоль/л; 1 мкмоль/л; 0,1 мкмоль/л; 0,01 мкмоль/л; 0,001 мкмоль/л.

Оценка жизнеспособности клеток

Через 24 часа инкубации в лунки с моноцитами были добавлены растворы анализируемых соединений в концентрации 10-0,001 мкмоль/л в конечном объеме 200 мкл. Анализ был проведен в 6 повторах для каждой концентрации. В качестве контроля служил 10% раствор диметилсульфоксида (ДМСО) – отрицательный контроль, в качестве положительного контроля использовались растворители для соединений в объемной доле по 1% каждого (ДМСО и этанола 95%), кроме того были проанализированы результаты в лунках с полной культуральной средой без клеток. Клетки инкубировались в присутствии соединений еще 48 часов, после чего в каждую лунку был добавлен раствор AlamarBlue (Invitrogen) в объеме 20 мкл на 24 часа. После изменения цвета раствора с синего на фиолетовый или розовый был зарегистрирован относительный уровень флуоресценции RFU в каждой лунке на планшетном ридере Spark 10M (Tecan, Австрия) при 540/600 нм длина волн.

Статистическая обработка результатов. Для оценки жизнеспособности клеток рассчитывали уровень флуоресценции в процентах относительно положительного контроля по формуле:

$$\text{жизнеспособность} = \frac{\text{RFU в лунке с раствором соединения}}{\text{RFU контроля клеток}} \cdot 100\%$$

Для каждой концентрации соединения было рассчитано среднее значение и его стандартная ошибка. Расчеты проводили в программе GraphPadPrism v.6.0 (GraphPad Software Inc., USA). Достоверность различий с негативным контролем оценивали с помощью критерия Стьюдента и в пакете ANOVA. Уровень статистической значимости устанавливали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Известно, что производные CDDO-Me и RTA 408 проявляют свой противовоспалительный эффект *in vitro* при наномолярной концентрации действующего вещества, что является безусловным преимуществом, так как цитотоксического эффекта они достигают в микромолярном диапазоне [6,11]. При этом изначально модель тестирования противовос-

палительной активности проводилась с использованием клеточных линий фагоцитов, в частности макрофагов. Поэтому с целью получения первичных данных о биологической активности *in vitro* соединений **1** и **2**, мы изучили их влияние на клеточную жизнеспособность в отношении моноцитов человека. Полученные результаты показали, что в концентрациях 10-0,001 мкмоль/л соединения **1** и **2**

практически не оказывали влияния на жизнеспособность моноцитов (см. таблицу). В таблице приведены средние значения жизнеспособности клеток, культивированных в присутствии 10-0,001 мкмоль/л изученных соединений и стандартная ошибка среднего в процентах по сравнению с положительным контролем (без добавления к клеткам испытуемых соединений в среду культивирования).

Таблица

Влияние 1-го и 2-го соединений на жизнеспособность моноцитов человека					
Жизнеспособность в % (первичные моноциты донора) в зависимости от концентрации тестируемого соединения					
№ соед.	10 мкмоль/л	1 мкмоль/л	0,1 мкмоль/л	0,01 мкмоль/л	0,001 мкмоль/л
1a	104,8±1,51	104,2±1,34	105,6±1,99	101,4±1,11	99,68±1,31
1b	115,6±8,32	93,82±4,59	89,22±3,53	118,2±1,60**	115,5±1,93**
2a	99,41±7,88	109,0±10,48	117,7±9,17	80,70±5,12*	86,04±3,39
2b	138,9±15,11*	153,2±16,24**	101,3±5,35	105,2±4,73	129,4±9,23*

Примечание: *p<0,05, ** p<0,01 *** p<0,001

Из всего ряда выделялось 3R-нитрохлоропроизводное на основе олеаноловой кислоты **2b**, которое проявило максимальный эффект стимуляции пролиферации моноцитов в концентрации 1 мкмоль/л, в результате увеличилась их жизнеспособность в условиях эксперимента. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии цитотоксичности испытанных производных тритерпеноидов по отношению к моноцитам человека. Из полученных результатов можно сделать вывод для дальнейшего изучения их пригодности в качестве защитных агентов для борьбы с воспалительными реакциями. При этом был определен диапазон концентраций, который следует использовать в последующих экспериментах с использованием фагоцитов. Данный диапазон (10-0,001 мкмоль/л) является широким для представителей данного класса веществ и превосходит таковой для известных противовоспалительных агентов CDDO-Me и RTA 408, которые проявляют

свой защитный эффект только в наномолярных концентрациях, а при микромолярных обладают цитотоксичностью.

Заключение

Таким образом, анализ клеточной выживаемости моноцитов человека в присутствии новых полусинтетических гем-нитрохлоропроизводных олеанановых тритерпеноидов *in vitro* выявил отсутствие цитотоксического эффекта соединений в широком диапазоне действующих концентраций от 10 до 0,001 мкмоль/л. Кроме того, был обнаружен стимулирующий пролиферацию клеток эффект для одного из испытуемых производных. Представленные соединения целесообразно в дальнейшем исследовать на предмет противовоспалительных свойств в допустимых нетоксичных микромолярных и наномолярных концентрациях.

Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства БГМУ «Приоритет-2030».

Сведения об авторах статьи:

Данилко Ксения Владимировна – к.б.н., зав. лабораторией клеточных культур Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: kvdanilko@bashgmu.ru.

Ямансаров Эмиль Юлаевич – к.х.н., зав. лабораторией молекулярных гибридов Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32/2. E-mail: eyuyamansarov@bashgmu.ru.

Солнцев Вадим Алексеевич – младший научный сотрудник лаборатории клеточных культур Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: vasolncev@bashgmu.ru.

Плотницкий Роман Владимирович – младший научный сотрудник лаборатории клеточных культур Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: rvpplotnickij@bashgmu.ru.

Витковский Станислав Викторович – магистрант 2-го года обучения, лаборант лаборатории клеточных культур Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: 027415275400@bashgmu.ru.

Казакова Оксана Борисовна – д.х.н., профессор, ведущий научный сотрудник УФИХ УФИЦ РАН. Адрес: 450075, г. Уфа, пр. Октября, 69. E-mail: obf@anrb.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакологические свойства полусинтетических производных дитерпеноидов и пентациклических тритерпеноидов против клеточных линий рака предстательной железы для анализа характеристик «структура-активность»: база данных № 2024626159 Рос. Федерация; заявл. 29.11.2024; опубл. 19.12.2024. Бюл. № 12.
2. Фармакологические свойства полусинтетических производных пентациклических тритерпеноидов для анализа цитотоксичности и иммуносовместимости: база данных № 2024626061РФ; заявл. 04.12.2024; опубл. 17.12.2024. Бюл. № 12.

3. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease / D. De Zeeuw [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369, № 26. – P. 2492-2503.
4. CDDO-imidazolid targets multiple amino acid residues on the Nrf2 adaptor, Keap1 / X. Meng [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2020. – Vol. 63, № 17. – P. 9965-9976.
5. Dinkova-Kostova, A.T. Advances and challenges in therapeutic targeting of NRF2 / A.T. Dinkova-Kostova, I.M. Copple // Trends in pharmacological sciences. – 2023. – Vol. 44, № 3. – P. 137-149.
6. Liby, K.T. Synthetic oleanane triterpenoids: multifunctional drugs with a broad range of applications for prevention and treatment of chronic disease / K.T. Liby, M.B. Sporn, T.A. Esbenshade // Pharmacological reviews. – 2012. – Vol. 64, № 4. – P. 972-1003.
7. New synthetic triterpenoids: potent agents for prevention and treatment of tissue injury caused by inflammatory and oxidative stress / M.B. Sporn [et al.] // Journal of Natural Products. – 2011. – Vol. 74, № 3. – P. 537-545.
8. Pallesen, J.S. Non-covalent small-molecule Kelch-like ECH-associated protein 1–nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Keap1–Nrf2) inhibitors and their potential for targeting central nervous system diseases / J.S. Pallesen, K.T. Tran, A. Bach // Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 61, № 18. – P. 8088-8103.
9. Pilotto, F. Omaveloxolone: a groundbreaking milestone as the first FDA-approved drug for Friedreich ataxia / F. Pilotto, D.M. Chellapandi, H. Puccio // Trends in Molecular Medicine. – 2024. – Vol. 30, № 2. – P. 117-125.
10. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases. / A. Cuadrado [et al.] // Nature Reviews Drug Discovery. – 2019. – Vol. 18, № 4. – P. 295-317.

REFERENCES

1. Farmakologicheskie svoystva polusinteticheskikh proizvodnykh diterpenoidov I pentaciklicheskih triterpenoidov protiv kletochnykh linij raka predstatel'noj zhelezy dlya analiza harakteristik «struktura-aktivnost'» (Pharmacological properties of semisynthetic diterpenoid and pentacyclic triterpenoid derivatives against prostate cancer cell lines for structure-activity profile analysis): baza dannyh № 2024626159 Ros. Federaciya; zayavl. 29.11.2024; opubl. 19.12.2024. Bjul. № 12 (In Russ).
2. Farmakologicheskie svoystva polusinteticheskikh proizvodnykh pentaciklicheskih triterpenoidov dlya analiza citotoksichnosti i immunosovmestimosti (Pharmacological properties of semisynthetic derivatives of pentacyclic triterpenoids for cytotoxicity immunocompatibility analysis): bazadannyh № 2024626061 Ros. Federaciya; zayavl. 04.12.2024; opubl. 17.12.2024. Byul. № 12. (In Russ).
3. De Zeeuw D. [et al.] Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. New England Journal of Medicine. 2013; 369(26): 2492-2503. (in Engl)
4. Meng X. [et al.] CDDO-imidazolid targets multiple amino acid residues on the Nrf2 adaptor, Keap1. Journal of Medicinal Chemistry. 2020; 63(17): 9965-9976. (in Engl)
5. Dinkova-Kostova A.T., Copple I.M. Advances and challenges in therapeutic targeting of NRF2. Trends in pharmacological sciences. 2023; 44(3): 137-149. (in Engl)
6. Liby K.T., Sporn M.B., Esbenshade T.A. Synthetic oleanane triterpenoids: multifunctional drugs with a broad range of applications for prevention and treatment of chronic disease. Pharmacological reviews. 2012; 64(4): 972-1003. (in Engl)
7. Sporn M.B. [et al.] New synthetic triterpenoids: potent agents for prevention and treatment of tissue injury caused by inflammatory and oxidative stress. Journal of Natural Products. 2011; 74(3): 537-545. (in Engl)
8. Pallesen J.S., Tran K.T., Bach A. Non-covalent small-molecule Kelch-like ECH-associated protein 1-nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Keap1-Nrf2) inhibitors and their potential for targeting central nervous system diseases. Journal of Medicinal Chemistry. 2018; 61(18): 8088-8103. (in Engl)
9. Pilotto F., Chellapandi D.M., Puccio H. Omaveloxolone: a groundbreaking milestone as the first FDA-approved drug for Friedreich ataxia. Trends in Molecular Medicine. 2024; 30(2): 117-125. (in Engl)
10. Cuadrado A. [et al.] Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases. Nature Reviews Drug Discovery. 2019; 18(4): 295-317. (in Engl)

УДК 616.65-002-008.6-021
© Коллектив авторов, 2025

Х. Мухамедов¹, С.В. Шкодкин^{1,2}, В.П. Бондарев³, А.С. Шкодкина¹,
В.В. Бугаева¹, А.Ю. Великих¹, Д.С. Ткачева¹, Э. Натор¹

ЭКСТРАКТ КАЛАНХОЭ ПЕРИСТОГО В ТЕРАПИИ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», г. Белгород

²ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород

³ОГБУЗ «Областное патологоанатомическое бюро» Минздрава Курской области, г. Курск

Простатит – это самое часто встречающееся заболевание предстательной железы, заболеваемость которым превосходит заболеваемость доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и рака простаты. На хронический абактериальный простатит (ХАП) или синдром хронической тазовой боли (СХТБ) приходится более 90% пациентов с простатитом.

Цель работы. Оценить влияние экстракта каланхоэ перистого (*Bryophyllum pinnatum*) на морфологические структуры предстательной железы и мочевого пузыря на экспериментальной модели ХАП/СХТБ.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 75 крысах-самцах массой 255±38 г с соблюдением правил обращения с экспериментальными животными. Модель СХТБ была реализована у 60 животных (свидетельство №651 о регистрации в качестве ноу-хау «Способ моделирования хронического абактериального простатита», выданное НИУ БелГУ от 28.05.2025г). Животные случайным образом были рандомизированы на основную группу (ОГ, n=40, получали экстракт *Bryophyllum pinnatum* энтерально в дозе 100 мг/кг/сутки), группу положительного контроля (ПК, n=20, модель СХТБ без лечения) и группу отрицательного контроля (ОК, n=15, проведена анестезия без моделирования СХТБ). На 2- и 4-й неделях половину животных из каждой группы выводили из эксперимента. Для морфологического исследования забирали мочевой пузырь и простату, регистрировали абсолютную и относительную динамику их веса на контрольных точках исследования. Полученные данные обработаны статистически, различия считали достоверными при вероятности наступления события более 95% (p<0,05).

Результаты. В экспериментальных группах наблюдения на обеих контрольных точках зафиксировали статистически достоверную задержку прибавки веса животных по сравнению с группой ОК ($p<0,01$). Введение экстракта *Bryophyllum pinnatum* статистически значимо не повлияло на дефицит массы тела, но достоверно снизило как абсолютную, так и относительную массы мочевого пузыря и предстательной железы ($p<0,05$). Нами установлено снижение как воспалительной агранулоцитарной инфильтрации межацинарных промежутков простаты, так и подслизистого слоя стенки мочевого пузыря в ОГ по сравнению с группой ПК ($p<0,01$). Кроме того, использование экстракта *Bryophyllum pinnatum* ассоциировано с антипролиферативным его влиянием на уротелий мочевого пузыря и ацинарный эпителий простатических желез.

Заключение. Таким образом, экстракт *Bryophyllum pinnatum* проявляет антипролиферативные и противовоспалительные эффекты, т.е. может оказывать патогенетическое воздействие на экспериментальный ХАП/СХТБ.

Ключевые слова: хронический простатит, хронический абактериальный простатит, экспериментальная модель, синдром хронической тазовой боли, СХТБ, *Bryophyllum pinnatum*, каланхоэ перистое.

Kh. Mukhamedov, S.V. Shkodkin, V.P. Bondarev, A.S. Shkodkina,
V.V. Bugaeva, A.Yu. Velikhikh, D.S. Tkatcheva, E. Nator
**EXTRACT OF BRYOPHYLLUM PINNATUM IN THE THERAPY
OF EXPERIMENTAL CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME**

Prostatitis is the most common disease of the prostate, surpassing benign prostatic hypertrophy (BPH) and prostate cancer in morbidity. Chronic bacterial prostatitis (CAP) or chronic pelvic pain syndrome (CPPS) accounts for more than 90% of patients with prostatitis.

Objective is to evaluate the effect of *Bryophyllum pinnatum* extract on morphological changes in the prostate and bladder in an experimental model of CAP/CPPS.

Material and methods. The experiment was performed on 75 male rats weighing 255 ± 38 g in compliance with the rules for handling experimental animals. The CPPS model was implemented in 60 animals (certificate No. 651 on registration as know-how «Method for modeling chronic abacterial prostatitis»). The animals were randomly divided into the main group (MG, $n=40$, received *Bryophyllum pinnatum* enterally 100 mg/kg/day), the positive control group (PC, $n=20$, CPPS model without treatment) and the negative control group (NC, $n=15$, anesthesia was performed without CPPS modelling). On the 2nd and 4th weeks, 1/2 of each group was withdrawn from the experiment, the bladder and prostate were taken for morphological examination, the absolute and relative dynamics of their weight at the control points were recorded. The obtained data were processed statistically; the differences were considered reliable when the probability of occurrence of an event was more than 95% ($p<0,05$).

Results and discussion. In animals of the experimental observation groups, a statistically significant delay in weight gain was recorded at both control points compared to the NC group ($p<0,01$). *Bryophyllum pinnatum* extract did not statistically affect the body weight deficit, but significantly reduced both the absolute and relative weight of the bladder and prostate gland ($p<0,05$). We recorded both a decrease in inflammatory agranulocytic infiltration of the interacinar spaces of the prostate and the submucosal layer of the bladder wall in the MG compared to the PC group ($p<0,01$). In addition, the use of *Bryophyllum pinnatum* extract is associated with its antiproliferative effect on the urothelium of the bladder and the acinar epithelium of the prostate glands.

Conclusion: Thus, *Bryophyllum pinnatum* extract exhibits antiproliferative and anti-inflammatory effects, which should be associated with the pathogenetic effect on CAP/CPPS in the experimental model.

Key words: chronic prostatitis, chronic abacterial prostatitis, experimental animal model, chronic pelvic pain syndrome, CPPS, *Bryophyllum pinnatum*; *Kalanchoe pinnate*.

Простатит – это самое часто встречающееся заболевание предстательной железы. Эта патология превосходит заболеваемость доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и рака простаты. Наиболее используемой как в мире, так и в России является классификация простатита, предложенная Национальным институтом здравоохранения (НИИ) США [1,2]. На основании данной классификации простатит делится на 4 категории: острый и хронический бактериальные простатиты (категории I и II), хронический абактериальный простатит (ХАП, категория III), бессимптомный простатит (категория IV). Среди них наиболее распространенным является ХАП (категория III), он же синдром хронической тазовой боли (СХТБ), на него приходится более 90% случаев заболевания [1,3-7].

Этиология, патогенез и патофизиология ХАП в настоящее время остаются предметом дискуссий [5-7]. Некоторые исследователи предполагают, что это заболевание может быть связано с нераспознанными микробными или вирусными инфекциями, аутоиммунным поражением ткани простаты, окислительным стрессом, эндокринными расстройствами, в том числе метаболическим синдромом

и гипогонадизмом, неврологическими и сосудистыми нарушениями, а также психосоматическими расстройствами [8-10]. Гистологически простатит характеризуется инфильтрациями поли- и мононуклеарных клеток (нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток) в стромальной соединительной ткани вокруг ацинусов или протоков, экспрессией провоспалительных цитокинов и пролиферацией соединительной ткани с прогрессией фиброза простаты [6,10,11].

Создание простой и воспроизводимой экспериментальной модели ХАП/СХТБ позволит определить этиопатогенетические звенья развития и прогрессирования заболевания, а также прогнозировать, разрабатывать и оценивать эффективность вариантов терапии ХАП/СХТБ [7,11,15-17].

Цель работы – оценить влияние экстракта каланхоэ перистого (*Bryophyllum pinnatum*) на морфологические структуры предстательной железы и мочевого пузыря в экспериментальной модели ХАП/СХТБ.

Материал и методы

Эксперимент выполнен после предварительного одобрения регионального этического комитета НИУ БелГУ на 75 половозрелых бе-

лых крысах – самцах нелинейной линии воспроизводства массой 255 ± 38 г с соблюдением правил обращения с экспериментальными животными. Сухой экстракт *Bryophyllum pinnatum* приобретен у компании Organic Herb Inc. (Чанша, Китайская Народная Республика, info@organic-herb.com www.organic-herb.com).

Модель СХТБ была реализована у 60 животных (свидетельство №651 о регистрации в качестве ноу-хау результата интеллектуальной деятельности «Способ моделирования хронического абактериального простатита» зарегистрировано в Региональном депозитариате ноу-хау при НИУ «БелГУ» 28.02.2025 г.). Животных оперировали на базе НИИ «Фармакологии живых систем» НИУ БелГУ. Все манипуляции выполняли под комбинированной анестезией (Ксилазин 3,2 мг/кг и Золетил 1,2 мг/кг). Животные случайным образом рандомизированы на 2 группы. Основная группа (ОГ) включала 40 животных, которые получали с первого дня эксперимента экстракт *Bryophyllum pinnatum* энтерально ежедневно в дозе 100 мг/кг/сутки. Группа положительного контроля (ПК) – 20 животных с СХТБ без лечения (табл. 1) и 15 животных составили группу отрицательного контроля (ОК), которым была проведена анестезия без моделирования ХАП.

На 2- и 4-й неделях по половине животных из каждой группы выводили из эксперимента. Для морфологического исследования забирали мочевой пузырь и простату, регистрировали абсолютную и относительную (на 100 г веса животного) динамику их веса. После декапитации под описанным выше наркозом и нижнесрединной лапаротомии извлекали органокомплекс «простата и мочевой пузырь». Для гистологического исследования мочевой пузырь вырезали продольно, переднюю простату поперечно, ткани фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, заливали парафином. Блоки нарезали микропомом толщиной среза 5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Готовые микропрепараты сканировали, а изображения независимо анализировали два морфолога с использованием стандартизированной схемы морфометрической оценки воспалительной и пролиферативной реакций. Клеточный состав подсчитывали в центре инфильтрата на площади 100×100 мкм.

Полученные данные обработаны статистически с использованием программного обеспечения Excel пакета Microsoft Office 10. Полученные данные исследовали на нормальность распределения. Для нормально распре-

деленных переменных использованы параметрические критерии, а данные представлены без средней арифметической, диапазон – средними квадратичными отклонениями. Для ненормально распределенных величин использовали непараметрические критерии, средние величины представлены медианой, а диапазон – квартильным отклонением, включающим 2 и 3 квартили. Различия между параметрами считали статистически значимыми для 95% доверительного уровня с вероятностью ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В экспериментальных группах наблюдения на обеих контрольных точках зафиксировали статистически достоверную задержку прибавки веса животных по сравнению с группой ОК ($p < 0,01$). В основной группе (ОГ) животных отмечали статистически не значимую прибавку веса в сравнении с группой положительного контроля (ПК), которая на 2- и 4-й неделях составила 6,1% и 7,3% соответственно ($p > 0,05$). Это, однако, было достоверно меньше, чем в группе отрицательного контроля (ОК) ($p < 0,05$).

Моделирование ХАП/СХТБ сопровождалось достоверным увеличением масс мочевого пузыря и простаты по сравнению с ОК ($p < 0,05$). С учетом дефицита прибавки веса в этих группах относительная весовая доля органов (на 100 г веса животного) имела еще большие различия. Средний вес мочевого пузыря в группе ОК был минимальным по сравнению с другими исследуемыми группами и составил 218 ± 53 мг ($p < 0,001$). В ОГ данный показатель был достоверно меньше, чем в ПК, и составил к 4-й неделе 307 ± 67 мг и 476 ± 79 мг соответственно ($p = 0,0046$).

Соответственно, относительные показатели веса мочевого пузыря в группах ПК и ОГ составили 199 ± 32 и 120 ± 29 мг/100 г, что имело достоверные межгрупповые различия как между ними ($p = 0,0013$, рис. 1), так и с группой ОК – 68 ± 19 мг/100 г ($p < 0,001$).

Подобные изменения были характерны для динамики абсолютного и относительного веса предстательной железы в исследуемых группах наблюдения (рис. 1, 2).

В первой контрольной точке основной группы показатели абсолютного и относительного веса предстательной железы составили 1093 ± 152 мг и 473 ± 61 мг/100 г, в группе ПК – 1219 ± 174 мг и 559 ± 71 мг/100 г соответственно ($p < 0,05$, рис. 2). Дальнейшая динамика абсолютной и относительной массы предстательной железы на 4-й неделе эксперимента характеризовалась стабилизацией в ОГ и не

отличалась от предыдущего временного интервала, составив 1217 ± 193 мг и 475 ± 73 мг/100 г соответственно ($p > 0,05$, рис. 2). В группе ПК зарегистрирован рост показателей, которые составили 1472 ± 218 мг и 616 ± 86 мг/100 г, что достоверно отличалось от результатов, полученных на 2-й неделе эксперимента ($p < 0,05$, рис. 2). Группа ОК характеризовалась минимальными показателями как абсолютной, так и относительной массы предстательной железы на протяжении всего эксперимента ($p < 0,01$, рис. 2).

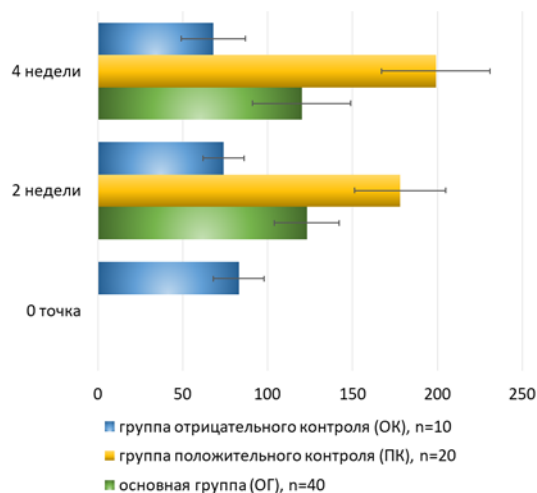


Рис. 1. Динамика относительной массы мочевого пузыря в группах наблюдения, мг/100 г

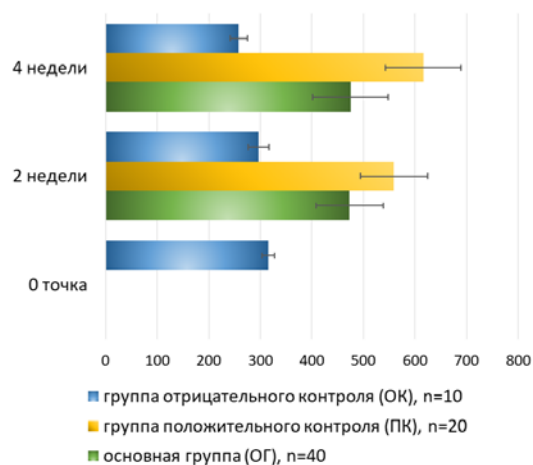


Рис. 2. Динамика относительной массы предстательной железы в группах наблюдения, мг/100 г

Морфологическая картина мочевого пузыря и простаты в группах с СХТБ характеризовалась выраженным интерстициальным отеком, увеличением ацинусов, венозным полнокровием и лимфоидной инфильтрацией. При этом подобные признаки отсутствовали в группе ОК. Таким образом, данная модель воспроизводила патоморфологические изменения характерные для СХТБ.

В группе ПК зарегистрированы гиперплазия уротелия и ацинарный эпителий вен-

тральной части простаты, а также гипертрофия гладкомышечного слоя стенки мочевого пузыря от 98 до 216% на 1-й и 2-й контрольных точках в сравнении с ОК ($p < 0,001$, рис. 3). Воспалительные клеточные инфильтраты располагались межацинарно и периваскулярно в ткани простаты и преимущественно в подслизистом слое мочевого пузыря. Имели агранулоцитарный характер, были более выражены в ткани предстательной железы, в которой на первой контрольной точке количество лимфоцитов составило до 382 ± 46 и мононуклеаров — 63 ± 15 (рис. 3а). К 4-й неделе наблюдения отмечали регресс воспалительного отека, размеры инфильтратов редуцировались до 1/3 относительно первой контрольной точки, клеточный состав принципиально не изменился: 211 ± 29 лимфоцитов и 25 ± 11 мононуклеаров ($p < 0,05$).

Необходимо отметить стимуляцию коллагеногенеза и умеренную фибробластическую реакцию. Количество фиброцитов составило 72 ± 23 клетки в единице учетной площади (рис. 3б). Динамика морфологической картины стенки мочевого пузыря животных группы ПК имела тенденции, описанные выше. Были зарегистрированы выраженный отек и венозное полнокровие подслизистого слоя, преимущественно содержащего клетки лимфоцитарного ряда (рис. 4в,г). Содержание лимфоцитов и макрофагов на 2-й неделе эксперимента составило соответственно 184 ± 32 и 37 ± 16 клеток $\times 10^4/\text{мкм}^2$. Данные морфологические изменения имели тенденцию к стиханию на 4-й неделе эксперимента со снижением выраженности клеточной инфильтрации на 2-й контрольной точке до 117 ± 22 лимфоцитов и 24 ± 9 мононуклеаров соответственно. В этот период усиливается фибробластическая реакция с накоплением незрелой соединительной ткани как в подслизистом, так и в мышечных слоях стенки мочевого пузыря. Содержание фибробластов составило 59 ± 23 клетки (рис. 3в,г).

Введение экстракта *Bryophyllum pinnatum* достоверно предупредило выраженную гипертрофию детрузора мочевого пузыря в ОГ по сравнению с группой ПК ($p < 0,05$, рис. 4). Однако толщина мышечного слоя детрузора была достоверно больше, чем в группе ОК от 32% на первой до 71% на второй контрольных точках ($p < 0,01$, рис. 4).

В ОГ не зарегистрированы гиперплазии уротелия и гиперплазии ацинарного эпителия, которая характеризовалась увеличением рядности без образования экзофитных папиллярных структур. Использование экстракта каланхоэ перистого в ОГ количественно снизи-

ло прогрессию морфологических изменений, описанных выше в группе ПК. Так, в ОГ наблюдалось снижение как отека, так и размеров и интенсивности воспалительных инфильтратов. На первой контрольной точке в ОГ площадь воспалительных межацинарно расположенных инфильтратов была на 42% меньше, а площадь инфильтратов, расположенных в подслизистом слое мочевого пузыря, на 35% меньше, чем в группе ПК, аналогичные показатели во второй контрольной точке составили 54% и 39% соответственно ($p < 0,01$, рис. 4а,б).

Соотношение клеточного состава воспалительных инфильтратов имело сходный характер с предыдущей группой, но, как уже было сказано, их интенсивность была меньше. Так, на первой контрольной точке в ткани простаты количество лимфоцитов составило 214 ± 25 , мононуклеаров – 37 ± 11 клеток в учетной единице площади ($p < 0,01$, рис. 4а). На второй точке отмечена еще большая скорость снижения клеточной инфильтрации ткани простаты по сравнению с ПК: 114 ± 32 лимфоцита и 17 ± 8 мононуклеара в 10^4 мкм² ($p < 0,01$, рис. 4б).

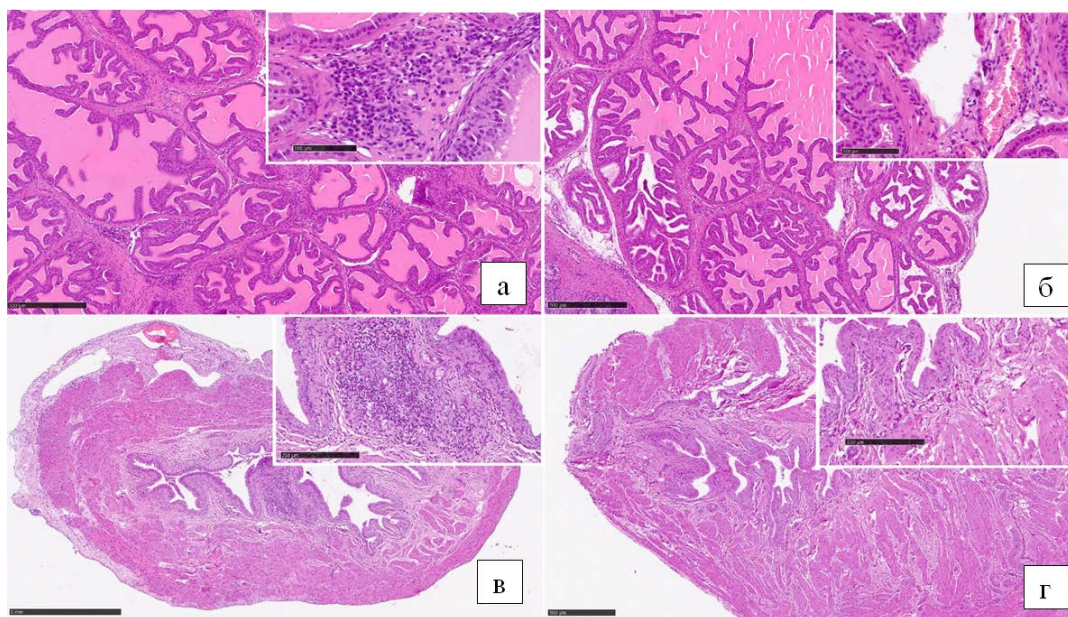


Рис. 3. Морфологические изменения в группе ПК: а – предстательная железа (14-е сутки) – увеличение $\times 5$ и $\times 20$; б – предстательная железа (28-е сутки) – увеличение $\times 5$ и $\times 20$; в – мочевой пузырь (14-е сутки) – увеличение $\times 5$ и $\times 10$; г – мочевой пузырь (28-е сутки) – увеличение $\times 5$ и $\times 10$. Пояснения в тексте, окраска гематоксилин и эозин

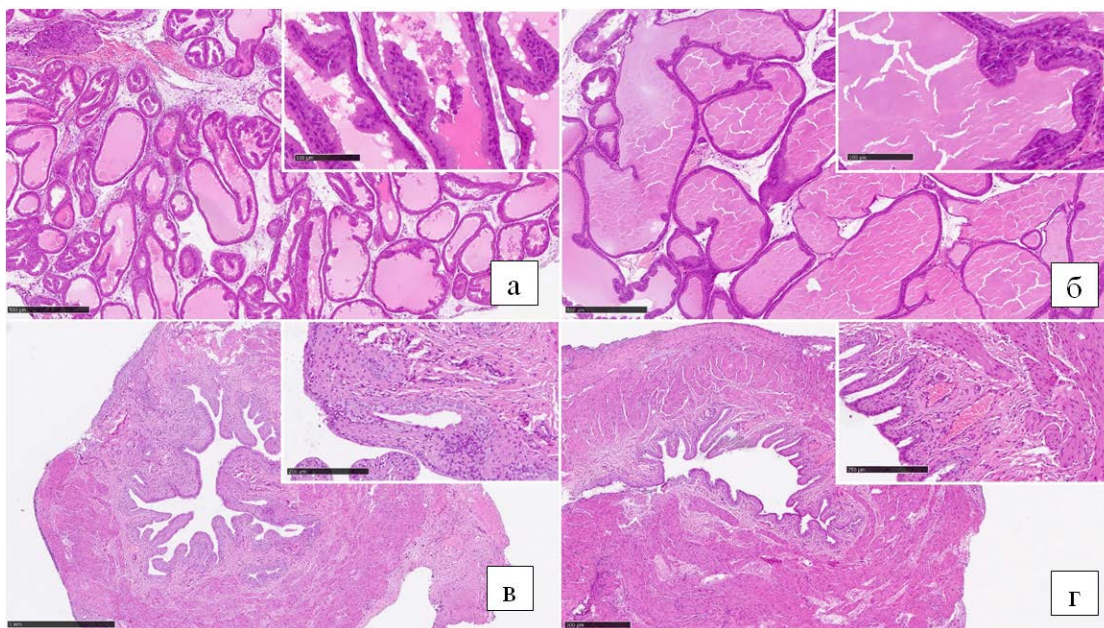


Рис. 4. Морфологические изменения в ОГ: а – предстательная железа (14-е сутки), увеличение $\times 5$ и $\times 20$; б – предстательная железа (28-е сутки) увеличение $\times 5$ и $\times 20$; в – мочевой пузырь (14-е сутки), увеличение $\times 5$ и $\times 10$; г – мочевой пузырь (28-е сутки), увеличение $\times 5$ и $\times 10$. Пояснения в тексте, окраска гематоксилин и эозин

Необходимо отметить, что пролиферативная клеточная реакция в виде образования соединительной ткани была незначительной, число фибробластов на 4-й неделе эксперимента в тканях простаты животных ОГ составило 22 ± 9 клеток ($p=0,006$, рис. 4b). Для морфологической картины стенки мочевого пузыря у животных ОГ отмечена динамика, сходная с группой ПК и отличающаяся меньшей выраженностью воспалительной инфильтрации и пролиферативной реакции. В подслизистом слое регистрировали умеренный отек и венозное полнокровие с умеренно выраженными на первой и незначительно выраженными на второй контрольной точке агранулоцитарными преимущественно периваскулярными инфильтратами, содержащими до 75 ± 28 лимфоцитов на 2-й неделе эксперимента и 22 ± 12 макро-

фагов ($p<0,05$, рис. 4c-d). Динамика на 4-й неделе эксперимента закономерно характеризовалась стиханием интенсивности клеточной инфильтрации, которая была достоверно меньше контроля, составив до 52 ± 19 лимфоцитов и 8 ± 5 мононуклеаров ($p<0,01$, рис. 4c-d). Соответственно, фибробластическая реакция на этом сроке была незначительная с преимущественным расположением фибробластов в подслизистом слое стенки мочевого пузыря 15 ± 6 клеток с начальным накоплением рыхлой соединительной ткани как (рис. 4c-d).

В группе ОК на протяжении всего эксперимента не зарегистрированы воспалительная инфильтрация, гипертрофические изменения детрузора мочевого пузыря и гиперпластические изменения уротелия и ацинарного эпителия (рис. 5a-b).

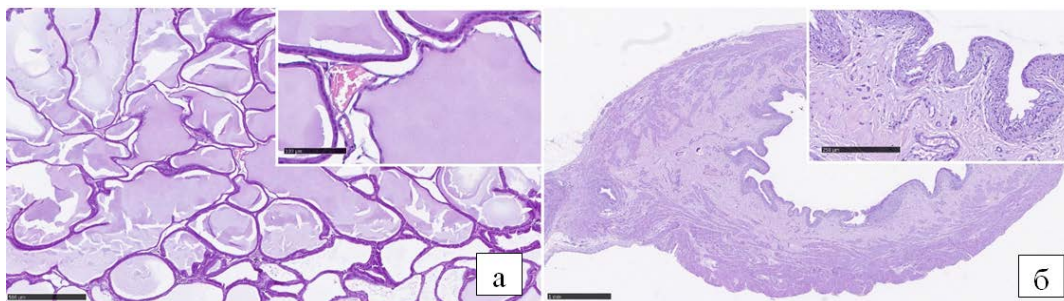


Рис. 5. Морфологическая картина в группе ОК: а – предстательная железа (28-е сутки), увеличение $\times 5$ и $\times 20$; б – мочевой пузырь (28-е сутки), увеличение $\times 5$ и $\times 10$. Пояснения в тексте, окраска гематоксилин и эозин

Использованная нами экспериментальная модель характеризуется статистически достоверной разницей морфологической картины стенки мочевого пузыря и ткани предстательной железы крыс по сравнению с группой ОК. Данная модель может быть рекомендована для воспроизведения ХАП/СХТБ и изучения эффективности различных вариантов терапии.

Увеличение массы предстательной железы в экспериментальных группах по-видимому, связано с ее воспалительным отеком и нарушением дренажной функции ацинусов простатических желез, что отражено в микроскопическом описании и морфометрии биоптатов. Подобные изменения со стороны мочевого пузыря могут быть дополнительно связаны с инфравезикальной обструкцией динамического характера. На это указывают гипертрофия и склеротические изменения в мышечной стенке мочевого пузыря экспериментальных животных.

Энтеральный прием экстракта *Bryophyllum pinnatum* ежедневно в дозе 100 мг/кг/сутки статистически не повлиял на дефицит массы тела, но достоверно снизил как абсолютную, так и относительную массу мочевого пузыря и предстательной железы у животных основной группы (ОГ). Мы достоверно реги-

стрировали как снижение воспалительной агранулоцитарной инфильтрации межацинарных промежутков простаты, так и подслизистого слоя стенки мочевого пузыря у животных ОГ по сравнению с группой ПК. Кроме того, в ОГ использование экстракта каланхоэ перистого, по-видимому, ассоциировано с антипролиферативным его влиянием на уротелий мочевого пузыря и ацинарный эпителий простатических желез.

Противовоспалительные и антипролиферативные эффекты каланхоэ перистого могут быть связаны с его возможностью дозозависимо подавлять секрецию таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин 6 (IL-6), что было продемонстрировано Furer K. и соав. (2015), Chibli L.A. и соав. (2014), Afzal M. и соавт. (2012), Ojewole J.A. и соав. (2005) [18,19]. Однако для выяснения точных механизмов и точек приложения данного экстракта требуются дальнейшие исследования.

Заключение

Таким образом, экстракт *Bryophyllum pinnatum* проявляет антипролиферативные и противовоспалительные эффекты. Он оказывает патогенетическое воздействие на экспериментальный ХАП/СХТБ.

Сведения об авторах статьи:

Мухамедов Худайберды – аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: hdayberdi_95@mail.ru.

Шкодкин Сергей Валентинович – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», врач уролог урологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел.: 8(4722)50-46-07. e-mail: shkodkin-s@mail.ru.

Бондарев Вячеслав Павлович – врач-патологоанатом, начальник ОБУЗ «Областное патологоанатомическое бюро» министерства здравоохранения Курской области. Адрес: 305007, г. Курск, ул. Сумская 45-а. E-mail: bondarev-opab@yandex.ru.

Шкодкина Александра Сергеевна – студент Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: shkodkina-a@mail.ru.

Бугаева Виктория Валерьевна – студент Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: viktoriya.bugaeva.2012@mail.ru.

Великих Анастасия Юрьевна – студент Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: nastya09062013@mail.ru.

Ткачева Дарья Сергеевна – студент Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: tkachevads@yandex.ru.

Натор Эмиль – студент Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: Amil.natour16@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эффективность сфокусированной ударно-волновой терапии в лечении хронического простатита, синдрома хронической тазовой боли у мужчин / И.А. Лабетов [и др.] // Вестник урологии. – 2022. – Т. 10, №3. – С. 28-35.
2. Pontari, M. New developments in the diagnosis and treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / M. Pontari, L. Giusto // Curr. Opin. Urol. – 2013. Vol. 23, №6. – P. 565-569.
3. Comprehensive overview of prostatitis / F.U. Khan [et al.] // Biomed Pharmacother. – 2017. Vol. 23. – P. 1064-1076.
4. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on semen parameters in human males: a systematic review and meta-analysis / F. Weihua [et al.] // PLoS One. – 2014. Vol. 9, №4. – P. 1-10.
5. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model / Y. Hu [et al.] // Andrology. – 2014. Vol. 4, №6. – P. 1209-1216.
6. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostate cancer: study of immune cells and cytokines / Y. Liu [et al.] // Fundam Clin Pharmacol. – 2020. Vol. 34, №2. – P. 160-172.
7. Study progress of etiologic mechanisms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / X. Ma [et al.] // Int Immunopharmacol. – 2025. – Vol. 20, №148. – P. 114-128.
8. Белоусов, И.И. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе невоспалительной формы хронического абактериального простатита / И.И. Белоусов, Е.А. Черногубова, М.И. Коган // Урология. – 2013. – №3. – С. 39-42.
9. Pontari, M.A. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / M.A. Pontari, M.R. Ruggieri // J Urol. – 2004. – Vol. 172, №3. – P. 839-845.
10. Тюзиков, И.А. Хронический простатит, синдром хронической тазовой боли: современные тренды и перспективы лечения с позиций доказательной медицины / И.А. Тюзиков, Е.А. Греков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, №1. – С. 90-101.
11. Сивков, А.В. Хронический простатит категории ШВ, синдром хронической тазовой боли и сексуальные дисфункции / А.В. Сивков, В.В. Ромих, А.В.Захарченко // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – Т. 16, №4. – С. 18-26.
12. Development and validation of an animal model of prostate inflammation-induced chronic pelvic pain: evaluating from inflammation of the prostate to pain behavioral modifications / F. Zeng [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, №5. – P. 1-6.
13. Ittmann, M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate / M. Ittmann // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2018. – Vol. 8, №5. – P. 1-7.
14. Experimental rodent models of chronic prostatitis and evaluation criteria / W. Wang // Biomed Pharmacother. – 2018. – Vol. 108. – P. 1894-1901.
15. Раскоша, О.В. Основные принципы надлежащей лабораторной практики (НЛП, GLP) при обустройстве вивария и организации научных исследований / О.В. Раскоша, А.И. Кичигин // Вестник института биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН. – 2016. – №3(197). – С. 19-25.
16. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016 N 43232) [Электронный ресурс] / URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203348/ (дата обращения: 17.05.2025)
17. «ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика» (утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 N 232-ст) [Электронный ресурс] / URL: https://www.consultant.ru/law/podborki/nacionalnyj_standart_nadlezhaschaya_klinicheskaya_praktika/ (дата обращения: 17.05.2025)
18. Inhibition of porcine detrusor contractility by the flavonoid fraction of Bryophyllum pinnatum--a potential phytotherapeutic drug for the treatment of the overactive bladder syndrome / K. Fürer [et al.] // Phytomedicine. – 2015. – Vol. 22, №1. – P. 158-164.
19. Anti-inflammatory effects of Bryophyllum pinnatum (Lam.) Oken ethanol extract in acute and chronic cutaneous inflammation / L.A. Chibli // J Ethnopharmacol. – 2014. – Vol. 154, №2. – P. 330-338.

REFERENCES

1. Labetov I.A., Kovalev G.V., Volkova O.V., SHul'gin A.S., SHkarupa D.D. Effektivnost' sfokusirovannoi udarno-volnovoi terapii v lechenii khronicheskogo prostatita, sindroma khronicheskoi tazovoi boli u muzhchin (Efficiency of focused shock wave therapy in the treatment of chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome in men) Vestnik urologii. 2022;10(3):28-35. (In Russ), <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-3-28-35>
2. Pontari M., Giusto L. New developments in the diagnosis and treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Curr. Opin. Urol. 2013;23(6):565-569. (In Engl), doi: 10.1097/MOU.0b013e3283656a55
3. Khan FU, Ihsan AU, Khan HU, Jana R, Wazir J, Khongorzul P, Waqar M, Zhou X. Comprehensive overview of prostatitis. Biomed Pharmacother. 2017;94:1064-1076. (In Engl), doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.016
4. Weihua Fu, Shijian Li, Qianwei Li, Jiwei Yao, Weibing Li, Junan Yan. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on semen parameters in human males: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(4). – P. 1-10 (In Engl), doi: 10.1371/journal.pone.0094991
5. Hu Y, Niu X, Wang G, Huang J, Liu M, Peng B. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model. Andrology. 2016;4(6):1209-1216. (In Engl), doi: 10.1111/andr.12273
6. Liu Y, Mikrani R, Xie D, Wazir J, Shrestha S, Ullah R, Baig MMFA, Ahmed A, Srivastava PK, Thapa KB, Zhou X. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostate cancer: study of immune cells and cytokines. Fundam Clin Pharmacol. 2020;34(2):160-172. (In Engl), doi: 10.1111/fcp.12517.

7. Ma X, Lao Y, Bai Y, Guan X, Jiang J, Cui M, Dong Z. J Study progress of etiologic mechanisms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int Immunopharmacol*. 2025;148:114-128. (In Engl), doi: 10.1016/j.intimp.2025.114128.
8. Belousov I.I., Chernogubova E.A., Kogan M.I. Rol' endotelial'noi disfunktsii v patogeneze nevospalitel'noi formy khronicheskogo abakterial'nogo prostatita (The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-inflammatory form of chronic abacterial prostatitis). *Urologiya*. 2013;(3):39-42. (In Russ), doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.3.12-18>
9. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2004;172(3):839-45. (In Engl), doi: 10.1097/01.ju.0000136002.76898.04.
10. Tyuzikov I.A., Grekov E.A. Khronicheskii prostatit, sindrom khronicheskoi tazovoi boli: sovremennye trendy i perspektivy lecheniya s pozitsii dokazatel'noi meditsiny (Chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome: modern trends and treatment prospects from the standpoint of evidence-based medicine). *Ekspertimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2022;15(1):90-101. (In Russ), doi: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-90-100>
11. Sivkov A.V., Romih V.V., Zaharchenko A.V. Khronicheskii prostatit kategorii IIIV, sindrom khronicheskoi tazovoi boli i seksual'nye disfunktsii (Chronic prostatitis category IIIV, chronic pelvic pain syndrome and sexual dysfunction). *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2015;16(4):18-26. (In Russ), doi: 10.17650/2070-9781-2015-16-4-18-26
12. Zeng F, Chen H, Yang J, Wang L, Cui Y, Guan X, Wang Z, Niu J, Zu X, Qi L, Zhang X, Tang Z, Liu L. Development and validation of an animal model of prostate inflammation-induced chronic pelvic pain: evaluating from inflammation of the prostate to pain behavioral modifications. *PLoS One*. 2014;9(5). – P. 1-6. (In Engl)
13. Ittmann M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(5). – P. 1-7. (In Engl), doi: 10.1101/cshperspect.a030346.
14. Wang W, Naveed M, Baig M, Abbas M, Xiaohui Z. Experimental rodent models of chronic prostatitis and evaluation criteria. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:1894-1901. (In Engl), doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.010.
15. Raskosha O.V., Kichigin A.I. Osnovnye printsipy nadlezhashchei laboratornoi praktiki (NLP, GLP) pri obustroistve vivariya i organizatsii nauchnykh issledovaniy (Basic principles of good laboratory practice (NLP, GLP) in the arrangement of a vivarium and the organization of scientific research). *Vestnik instituta biologii Komi nauchnogo centra Ural'skogo otdeleniya RAN*. 2016;3(197):19-25. (In Russ), doi: [https://doi.org/10.31140/j.vestnikib.2016.3\(197\).3](https://doi.org/10.31140/j.vestnikib.2016.3(197).3)
16. Prikaz Minzdrava Rossii ot 01.04.2016 N 199n «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei laboratornoi praktiki» (Zaregistrirvano v Minyuste Rossii 15.08.2016 N 43232) (Order of the Ministry of Health of Russia dated 01.04.2016 N 199n «On approval of the Rules of Good Laboratory Practice» (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 15.08.2016 N 43232) URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203348/ (Accessed: 17.05.2025) (In Russ).
17. «GOST R 52379-2005. Natsional'nyi standart Rossiiskoi Federatsii. Nadlezhashchaya klinicheskaya praktika» (utv. Prikazom Rostekhnregulirovaniya ot 27.09.2005 N 232-st) («GOST R 52379-2005. National standard of the Russian Federation. Good clinical practice» (approved by Order of Rostekhnregulirovanie dated 27.09.2005 N 232-st) URL: https://www.consultant.ru/law/podborki/nacionalnyj_standart_nadlezhashchaya_klinicheskaya_praktika/ (Accessed: 17.05.2025) (In Russ).
18. Fürer K [et al.] Inhibition of porcine detrusor contractility by the flavonoid fraction of *Bryophyllum pinnatum*--a potential phytotherapeutic drug for the treatment of the overactive bladder syndrome. *Phytomedicine*. 2015;22(1):158-164. (In Engl)
19. Chibli LA, Rodrigues KC, Gasparetto CM, Pinto NC, Fabri RL, Scio E, Alves MS, Del-Vechio-Vieira G, Sousa OV. Anti-inflammatory effects of *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Oken ethanol extract in acute and chronic cutaneous inflammation. *J Ethnopharmacol*. 2014;154(2):330-338. (In Engl), doi: 10.1016/j.jep.2014.03.035.

УДК 615.322

© Коллектив авторов, 2025

К.А. Пупыкина, Е.Ф. Королева, Б.Р. Хамидуллин, Д.В. Юнусов
ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА
ИЗ ТРАВЫ ЯРУТКИ ПОЛЕВОЙ (*THLASPI ARVENSE* L.)
 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

Цель. Изучение условий получения экстракта сухого из травы ярутки полевой (*Thlaspi arvense* L.).

Материал и методы. В качестве объекта исследования использовали траву ярутки полевой (*Thlaspi arvense* L.), заготовленную в Республике Башкортостан. Выбор оптимальных параметров экстракции суммы биологически активных веществ из травы ярутки полевой проводился с использованием фармакопейной методики количественного определения экстрактивных веществ (однократная экстракция).

Результаты. В ходе исследования были определены наиболее эффективные условия для экстракции биологически активных веществ из травы ярутки полевой (*Thlaspi arvense* L.). Для максимальной эффективности извлечения целевых компонентов рекомендуется использовать: экстрагент – 70% спирт этиловый; оптимальный размер частиц сырья должен составлять 2 мм; соотношение твердой (сырье) и жидкой (экстрагент) фаз – 1:50; система достигает равновесного состояния при температуре 80-90°C через 60 минут после первого контакта фаз и в течение 30 минут после двух последующих контактов. В итоге трехкратная экстракция является оптимальной, при которой удается наиболее полно извлечь основные компоненты на 80-90% от исходного.

Выводы. На основании проведенного исследования предложен способ получения сухого экстракта из травы ярутки полевой (*Thlaspi arvense* L.) с использованием в качестве экстрагента спирта этилового 70%. Полученные данные являются основой для дальнейшей разработки рациональной лекарственной формы из травы ярутки полевой как перспективного источника ценных биологически активных веществ и последующего возможного внедрения в практику официальной медицины.

Ключевые слова: трава, *Thlaspi arvense*, экстракт.

K.A. Pupykina, E.F. Koroleva, B.R. Khamidullin, D.V. Yunusov
THE STUDY OF THE CONDITIONS FOR OBTAINING
THE EXTRACT FROM HERB OF *THLASPI ARVENSE* L.

The purpose of the study. The study of conditions for obtaining a dry extract from herb of *Thlaspi arvense* L.

Material and methods. The herb of *Thlaspi arvense* L. harvested in the Republic of Bashkortostan was used as an object of research. The selection of optimal parameters for the extraction of the amount of biologically active substances from the herb of the *Thlaspi arvense* L. was carried out using a pharmacopoeial method for the quantitative determination of extractive substances (single extraction).

Results. During the study, the most effective conditions for the extraction of biologically active substances from the herb of the *Thlaspi arvense* L. were determined. For maximum efficiency of extraction of the target components, it is recommended to use: extractant - 70% ethyl alcohol; the optimal particle size of the raw material should be 2 mm; the ratio of solid (raw material) and liquid (extractant) phases - 1:50; the system reaches an equilibrium state at a temperature of 80-90°C 60 minutes after the first phase contact and within 30 minutes after two subsequent contacts. As a result, triple extraction is optimal, in which it is possible to extract the main components by 80-90% of the original.

Conclusions. Based on the conducted research, a method has been proposed for obtaining a dry extract from the herb of the *Thlaspi arvense* L. using 70% ethyl alcohol as an extractant. The data obtained are the basis for further development of a rational dosage form from the herb of the *Thlaspi arvense* L., as a promising source of valuable biologically active substances, and subsequent possible introduction into the practice of official medicine.

Key words: herb, *Thlaspi arvense*, extract.

В настоящее время все большее внимание исследователей привлекают малоизученные лекарственные растения, традиционно используемые в народной медицине. К числу таких растений относится ярутка полевая (*Thlaspi arvense* L.), принадлежащая к семейству *Brassicaceae* (Капустные). Данное сорно-рудеральное растение характеризуется широким ареалом распространения, охватывающим различные климатические зоны по всему земному шару [1].

Перспективность данного лекарственного растения подтверждается различными сведениями об изученности морфологических и микродиагностических признаков ярутки полевой, о содержании биологически активных веществ различных химических групп, которые соотносятся с нашими результатами исследования химического состава, а именно, в траве ярутки полевой установлено присутствие первичных метаболитов (аскорбиновая кислота, витамин К, органические кислоты, полисахаридный комплекс, высшие жирные кислоты (пальмитиновая, стерариновая, олеиновая, бегеновая, эруковая)) и вторичных метаболитов (флавоноиды: апигенин, лютеолин, лютеолин-7-глюкозид, рутин; гидроксикоричные кислоты: хлорогеновая, кофейная, феруловая кислоты; кумарины (кумарин, скополетин); дубильные вещества, тритерпеновые соединения (β -эсцин, урсоловая кислота); аллилглюкозинолат (синигрин)); присутствие спирта фитола, γ -ситостерола, различных макро- и микроэлементов [1-4].

В народной медицине ярутка полевая применяется для лечения широкого спектра заболеваний, так как обладает разносторонней биологической активностью, включая гемостатический, противовоспалительный, вяжущий, антибактериальный, диуретический, регенерирующий, тонизирующий, спазмолитический и гипотензивный эффекты. Помимо этого, растение используется для стимуляции либидо и улучшения потенции, а также нормализации менструального цикла у женщин. Универсальность применения ярутки подтверждается использованием всех частей растения в пищевых целях, что дополнительно свидетельствует о ее безопасности [1,5].

Несмотря на широкую распространенность ярутки полевой на территории Российской Федерации и доступность сырья, растение до сих пор остается недостаточно изученным в плане использования его как источника лекарственного растительного сырья. Ярутка полевая на сегодняшний день не включена в Государственную Фармакопею Российской Федерации и не является официальным лекарственным растением. Исследователями установлены критерии подлинности и доброкачественности травы ярутки полевой [2], изучены фитохимические показатели [3], определен элементный состав [4] и некоторые виды фармакологической активности [6].

Таким образом, ярутка полевая (*Thlaspi arvense* L.) обладает значительным потенциалом для применения в современной официальной медицине в качестве источника лекарственного растительного сырья и получения новых лекарственных препаратов, сочетающих в себе высокую терапевтическую эффективность, низкую токсичность и экологическую доступность. Комплексное изучение ярутки полевой позволит расширить ассортимент отечественных лекарственных средств, повысить их доступность и снизить зависимость от импортных аналогов [7].

Целью исследования явилось изучение условий получения экстракта сухого из травы ярутки полевой (*Thlaspi arvense* L.).

Материал и методы

В качестве объекта исследования использовали траву ярутки полевой (*Thlaspi arvense* L.) флоры Башкортостана. Траву собирали в фазу цветения, сырье подвергали естественной сушке в тени, распределяя его равномерным слоем для предотвращения уплотнения. После сушки материал упаковывали и хранили в соответствии с общей фармакопейной статьей ОФС.1.1.0011 [2].

Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье проводили согласно фармакопейной методики ОФС.1.5.3.0006 (метод 1. Однократная экстракция) с использованием различных экстрагентов: вода очищенная, спирт этиловый 40%, 70%, 90%, 95% [8].

Статистическую обработку результатов химического эксперимента проводили в соответствии с общей фармакопейной статьей ОФС.1.1.0013.15 с использованием критериев Стьюдента и Фишера [8].

Результаты и обсуждения

Экспериментальная работа была направлена на то, чтобы выделить основные факторы, определяющие скорость и эффективность извлечения биологически активных веществ из растительного сырья, которые включают в себя выбор оптимального типа экстрагента, рациональное соотношение между сырьем и экстрагентом, степень измельченности сырья, а также продолжительность и количество этапов экстракции. В ходе работы нами были использованы следующие экстрагенты: вода очищенная, спирт этиловый (40%, 70%, 95%). Содержание экстрактивных веществ в полученных извлечениях оценивали методом однократной экстракции, характеризующей суммарное содержание всех компонентов, включая действующие, сопутствующие и балластные вещества. Результаты проведенного анализа приведены в табл. 1.

Таблица 1

Количественные показатели содержания экстрактивных веществ в траве ярутки полевой

№ образца	Экстрагент	Содержание экстрактивных веществ, %
1	Вода очищенная	21,14 ± 0,95
2	Спирт этиловый 40%	23,36 ± 1,04
3	Спирт этиловый 70%	27,58 ± 1,16
4	Спирт этиловый 90%	20,63 ± 0,89
5	Спирт этиловый 95%	14,87 ± 0,65

Данные по исследованию влияния других параметров экстракции на выход биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья отражены в табл. 2.

В ходе исследования были определены наиболее эффективные условия для экстракции биологически активных веществ из травы ярутки полевой (*Thlaspi arvense* L.). Для максимальной эффективности извлечения целевых компонентов рекомендуется использовать: экстрагент – 70% спирт этиловый; оптимальный размер частиц сырья должен составлять 2 мм; соотношение твердой (сырье) и жидкой (экстрагент) фаз – 1:50; система до-

стигает равновесного состояния при температуре 80-90⁰С через 60 минут после первого контакта фаз и в течение 30 минут после двух последующих контактов.

Таблица 2

Обоснование выбора наиболее эффективных параметров экстракции

Изучаемый параметр	Содержание экстрактивных веществ, %
Параметры измельченности частиц сырья	
1,0 мм	26,05 ± 0,87
2,0 мм	28,02 ± 1,18
3,0 мм	24,67 ± 0,75
5,0 мм	21,92 ± 0,80
Соотношение сырье – экстрагент	
1:20	25,38 ± 0,73
1:50	27,86 ± 0,91
1:100	24,75 ± 0,68
1:150	23,67 ± 0,55
Время экстракции при температуре 80-90 ⁰ С	
30 мин	9,86 ± 0,25
45 мин	12,38 ± 0,38
60 мин	27,12 ± 0,82
90 мин	27,05 ± 0,76
Кратность экстракции	
I экстракция – 60 мин	22,96±0,75
II экстракция – 30 мин	25,78±0,78
III экстракция – 30 мин	27,84±1,03

В итоге трехкратная экстракция является оптимальной, при которой удается наиболее полно извлечь основные компоненты на 80-90% от исходного. Разработанная схема получения сухого экстракта из травы ярутки полевой включала ряд технологических этапов: экстракция, фильтрация, концентрирование, сушка, получение готового продукта, который представляет собой гигроскопический порошок зеленовато-коричневого цвета. Выход сухого экстракта составил 20-23% от массы воздушно-сухого сырья.

Заключение

На основании проведенного исследования предложен способ получения сухого экстракта из травы ярутки полевой (*Thlaspi arvense* L.) с использованием в качестве экстрагента спирта этилового 70%. Полученные данные являются основой для дальнейшей разработки рациональной лекарственной формы из травы ярутки полевой как перспективного источника ценных биологически активных веществ и последующего возможного внедрения в практику официальной медицины.

Сведения об авторах статьи:

Пупыкина Кира Александровна – д.фарм.н., профессор, профессор кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: pupykinaka@gmail.com.

Королева Екатерина Фаридовна – к.фарм.н., ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: koroleva.ekaterina.2015@mail.ru.

Хамидуллин Булат Романович – студент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Юнусов Давид Валиевич – студент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Королева, Е.Ф. Фармакогностическое исследование ярутки полевой (*Thlaspi arvense* L.): автореф. дис. ... канд.фарм.наук. – Самара, 2024. – 25 с.

2. Определение показателей подлинности и доброкачественности травы ярутки полевой / К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева, А.А. Маркарян, Е.Ф. Королева // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2024. – № 1(43). – С. 41-48.
3. Пупыкина, К.А. Фитохимическое изучение ярутки полевой (*Thlaspi arvense* L.) / К.А. Пупыкина, Е. Ф. Королева // Сборник трудов 9-й Международной научно-методической конференции «Фармобразование-2023». – Воронеж: Издательский дом Воронежского государственного университета, 2023. – С. 360-364.
4. Королева, Е.Ф. Микроэлементный состав травы ярутки полевой (*Thlaspi arvense* L.) различных мест произрастания / Е.Ф. Королева, К.А. Пупыкина, И. В. Михайлова // Башкирский химический журнал. – 2023. – Т. 30, № 3. – С. 127-129.
5. Андрияненко А.В. Изучение фармакологической эффективности густых экстрактов Ярутки полевой и Эспарцета песчаного на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс / А.В. Андрияненко // ScienceRise. – 2015. – № 4. – С. 46-51.
6. Способ получения растительного средства из травы ярутки полевой, обладающего антиоксидантной, противовоспалительной, антикоагуляционной и антиагрегационной активностью: патент № 2834024 Рос. Федерация; заявл. 29.07.2024; опубл. 03.02.2025. Бюл. № 4. 11 с.
7. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 7 июня 2023 г. № 1495-р «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года» [Электронный ресурс]. URL: <http://static.government.ru/media/files/HqCzKkoTf7fzVdKSYbhNiZHzWTEAAQ3p.pdf>
8. Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. ОФС.1.1.0011, ОФС.1.5.3.0006, ОФС.1.1.0013.15 [Электронный ресурс] // Федеральная электронная медицинская библиотека. 2023. URL: <http://www.femb.ru> (дата обращения: 03.03.2024).

REFERENCES

1. Koroleva, E.F. Farmakognosticheskoe issledovanie jarutki polevoj (*Thlaspi arvense* L.) (Pharmacognostic study of *Thlaspi arvense* L.): avtoref. dis. ... kand.farm.nauk. Samara, 2024:25. (in Russ)
2. Pupykina K.A., Dargaeva T.D., Markaryan A.A., Koroleva E.F. Determination of indicators of authenticity and goodness of herba of *Thlaspi arvense* L. Issues of quality assurance of medicines. 2024;1(43):41-48 (in Russ).
3. Pupykina, K.A., Koroleva E.F. Fitohimicheskoe izuchenie jarutki polevoj (*Thlaspi arvense* L.) (Phytochemical study of field yarrow (*Thlaspi arvense* L.)). Sbornik trudov 9-oj Mezhdunarodnoj nauchno-metodicheskoy konferencii «Farmobrazovanie-2023». Voronezh: Izdatel'skiy dom Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta, 2023:360 – 364. (in Russ).
4. Koroleva, E.F., Pupykina K.A., Mikhailova I.V. Microelement composition of grass of *Thlaspi arvense* L. in various places of growth. Bashkir Chemical Journal. 2023;30(3):127-129 (in Russ).
5. Andriyanenkov A.V. Study of the pharmacological efficacy of thick extracts of field yarrow and sandy esparcet on a model of benign prostatic hyperplasia in rats. ScienceRise. 2015;4:46-51 (in Russ).
6. Sposob polucheniya rastitel'nogo sredstva iz travy jarutki polevoj, obladajushhego antioksidantnoj, protivovospalitel'noj, antikoagulyacionnoj i antiagregacionnoj aktivnost'ju (A method for obtaining a herbal remedy from field yarut grass with antioxidant, anti-inflammatory, anticoagulation and antiaggregation activity): patent № 2834024 Ros. Federacija; zajavl. 29.07.2024; opubl. 03.02.2025. Bjul. № 4:11. (in Russ).
7. Rasporjazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 7 ijunja 2023 g. № 1495-r «Ob utverzhenii Strategii razvitiya farmacevticheskoy promyshlennosti Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda» (Order of the Government of the Russian Federation of June 7, 2023 № 1495-r «On the adoption of the Strategy for the development of the pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period up to 2030») [Electronic resource]. URL: <http://static.government.ru/media/files/HqCzKkoTf7fzVdKSYbhNiZHzWTEAAQ3p.pdf>
8. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii XV izd. (The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV ed.). GPA.1.1.0011, GPA.1.5.3.0006, GPA.1.1.0013.15 [Electronic resource]. Federal Electronic Medical Library. 2023. URL: <http://www.femb.ru> (date of reference: 03/03/24). (in Russ)

УДК 547.466:582.942(470.638)

© С.Л. Аджаихметова, А.В. Ивченко, Э.Т. Оганесян, 2025

С.Л. Аджаихметова, А.В. Ивченко, Э.Т. Оганесян

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА АМИНОКИСЛОТ ПОВИЛИКИ ПОЛЕВОЙ (*CUSCUTA CAMPESTRIS* YUNCK.)

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Пятигорск

К стеблевым паразитам относится повилика полевая (*Cuscuta campestris* Yunck.). Целью данной работы явилось изучение качественного и количественного состава свободных аминокислот *C. campestris*, собранной с разных растений-хозяев.

Материал и методы. Свободные аминокислоты идентифицировали методом восходящей бумажной хроматографии с использованием растворов стандартных образцов. Для количественного определения суммы свободных аминокислот применяли спектрофотометрический метод анализа с нингидрином в пересчете на кислоту глутаминовую.

Результаты. Количественное содержание суммы аминокислот в водных извлечениях *Cuscuta – Beta*, *Cuscuta – Alhagi* и *Cuscuta – Leucanthemum* составляет $2,25 \pm 0,08\%$; $4,21 \pm 0,11\%$ и $2,54 \pm 0,09\%$ соответственно. Обнаружено, что в стеблях повилики содержание аминокислот выше, чем в растениях-хозяевах: для *Cuscuta – Beta* в 1,58 раза; *Cuscuta – Alhagi* в 1,84 раза; *Cuscuta – Leucanthemum* в 1,83 раза.

Ключевые слова: повилика, аминокислоты, качественный анализ, количественный анализ.

S.L. Adzhiakhmetova, A.V. Ivchenko, E.T. Oganessian

DETERMINATION OF THE QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION OF AMINO ACIDS IN *CUSCUTA CAMPESTRIS* YUNCK.

Stem parasites include field *Cuscuta campestris* Yunck. The purpose of this work was to study the qualitative and quantitative composition of free amino acids in *C. campestris* collected from different host plants.

Material and methods. Free amino acids were identified by ascending paper chromatography using standard sample solutions. To quantify the amount of free amino acids, a spectrophotometric analysis method with ninhydrin was used in terms of glutamic acid.

Results. The quantitative content of the sum of amino acids in aqueous extracts of *Cuscuta* — *Beta*, *Cuscuta* — *Alhagi* and *Cuscuta* — *Leucanthemum* is $2,25 \pm 0,08\%$; $4,21 \pm 0,11\%$ and $2,54 \pm 0,09\%$, respectively. It was found that the content of amino acids in dodder stems is higher than in host plants: for *Cuscuta* — *Beta* by 1.58 times; *Cuscuta* — *Alhagi* 1.84 times; *Cuscuta* — *Leucanthemum* 1.83 times.

Key words: *Cuscuta*, amino acids, qualitative analysis, quantitative analysis.

Белки обладают антиоксидантными свойствами, поскольку они способны ингибировать окисление липидов несколькими путями, включая инактивацию активных форм кислорода, удаление свободных радикалов, хелатирование прооксидативных переходных металлов, восстановление гидропероксидов и изменение физических свойств пищевых систем [1].

Ферментативный гидролиз белков приводит к образованию низкомолекулярных пептидов и гидрофобных аминокислот, обладающих антиоксидантной активностью, которая напрямую связана с аминокислотным составом и молекулярной массой [2].

К стеблевым паразитам относится повилика полевая (*Cuscuta campestris* Yunck.), которая прорастает из семян, находящихся в почве. Молодые побеги обвивают растение-хозяина и с помощью гаусторий проникают в его тело, высасывают питательные вещества и воду [3].

Для количественного определения суммы свободных аминокислот применяют спектрофотометрический метод анализа с нингидрином [4,5].

В фармации перспективным направлением является оптимизация условий повышения выхода аминокислот из объектов природного происхождения [6].

Целью данной работы явилось изучение качественного и количественного состава свободных аминокислот *C. campestris*, собранной с разных растений-хозяев.

Материал и методы

Объект исследования: повилика полевая (*Cuscuta campestris* Yunck.), произрастающая на верблюжьей колючке обыкновенной (*Alhagi pseudalhagi* (M.Bieb.) Desv.) (*Cuscuta* — *Alhagi*), свекле обыкновенной (*Beta vulgaris* L.) (*Cuscuta* — *Beta*), нивянике обыкновенном (*Leucanthemum vulgare* Lam.) (*Cuscuta* — *Leucanthemum*), которая была собрана в окрестностях с. Новкус-Артезиан Нефтекумского района Ставропольского края 11.07.23 г.

Качественное определение аминокислот. Наличие аминокислот определяли в водных извлечениях из анализируемых объектов (1:10) [7].

Свободные аминокислоты идентифицировали методом восходящей бумажной хроматографии с использованием растворов стан-

дартных образцов (СО). В качестве неподвижной фазы использовалась хроматографическая бумага марки MUNKTELL Chrom — PaperSheetsGrade. FN-7 (размер 14×28 см).

Подвижная фаза: *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (4:1:5) и ацетон — вода (3:2). В качестве реагента для обнаружения зон адсорбции аминокислот использовали 0,2% раствор нингидрина в этаноле [8].

Количественное определение свободных аминокислот. Согласно ранее полученным данным комплекс раствора СО глутаминовой кислоты с нингидрином имеет максимум поглощения при длине волны 568 ± 1 нм, а комплекс водных извлечений анализируемых образцов с нингидрином имеет максимум поглощения при той же длине волны [8].

Содержание суммы аминокислот в сырье в процентах (X) в пересчете на кислоту глутаминовую рассчитывали по формуле:

$$X_{\%} = \frac{A_x \cdot W_x' \cdot W_x'' \cdot a_0 \cdot V_{a_0} \cdot 100 \cdot P}{a_x \cdot V_{ax} \cdot A_0 \cdot W_0' \cdot W_0'' \cdot (100 - w)}, \text{ где}$$

A_x — оптическая плотность исследуемого раствора; A_0 — оптическая плотность СО кислоты глутаминовой; a_x — масса сырья, г; a_0 — навеска СО кислоты глутаминовой, г; W_x , W_0 и V_{ax} , V_{a_0} — объемы мерных колб и аликвот, мл; W — влажность, %; P — концентрация кислоты глутаминовой в СО — 99%.

Количественное определение суммы аминокислот после кислотного гидролиза кислотой хлороводородной проводили в водном извлечении спектрофотометрическим методом, представленным в работе Гумерова Т.Ю. с соавт. [6].

Результаты и обсуждение

Качественное определение аминокислот. Появление сине-фиолетового окрашивания в присутствии 0,2% спиртового раствора нингидрина при нагревании указывает на наличие свободных аминокислот.

Лучшее хроматографическое разделение аминокислот достигается при использовании системы элюентов *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (4:1:5) (табл. 1).

При подготовке образцов мы проводили их очистку добавлением 95% спирта этилового с последующим отстаиванием и центрифугированием [5,7].

Идентификация свободных аминокислот				
Объекты: водные извлечения	Система элюентов: н-бутанол –уксусная кислота – вода (4:1:5)		Идентифицированные СО аминокислоты	Окраска в видимом свете зон адсорбции при обработке нингидрином
	Значение факторов удерживания (n=3) (±0,02)			
<i>Cuscuta – Alhagi</i>	0,15	0,16	аланин	темно-фиолетовая
	0,19	0,20	аспарагиновая кислота	темно-розовая
	0,25	0,25	глутаминовая кислота	розово-фиолетовая
	0,40	0,38	пролин	желтая
	0,52	0,52	валин	розово-фиолетовая
	0,63	0,61	фенилаланин	розовая
<i>Cuscuta – Beta</i>	0,17	0,16	аланин	темно-фиолетовая
	0,22	0,20	аспарагиновая кислота	темно-розовая
	0,27	0,25	глутаминовая кислота	розово-фиолетовая
	0,40	0,38	пролин	желтая
	0,60	0,61	фенилаланин	розовая
<i>Cuscuta – Leucanthemum</i>	0,17	0,16	аланин	темно-фиолетовая
	0,22	0,20	аспарагиновая кислота	темно-розовая
	0,27	0,25	глутаминовая кислота	розово-фиолетовая
	0,40	0,38	пролин	желтая

В анализируемых извлечениях было обнаружено от 4 до 6 зон адсорбции. В извлечениях *Cuscuta – Beta*, *Cuscuta – Leucanthemum* обнаружены размытые зоны адсорбции, поэтому хроматографический анализ не дает полномасштабного представления об аминокислотном составе. При сравнении экспериментальных факторов удерживания водного извлечения *Cuscuta – Alhagi* с относительными факторами удерживания СО идентифицированы: аланин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, пролин, валин и фенилаланин.

Количественное определение свободных аминокислот. Нами предварительно подтверждено, что продукты реакции α -

аминокислот с 0,2% водным раствором нингидрина характеризуются наибольшей стабильностью во времени, чем со спиртовым раствором (табл. 2).

Содержание свободных аминокислот в извлечениях из анализируемых объектов в пересчете на кислоту глутаминовую представлено в табл. 3, а УФ-спектры поглощения комплексов водных извлечений с 0,2% водным раствором нингидрина – на рис. 1.

Обнаружено, что в стеблях повилики содержание аминокислот выше, чем в растениях-хозяевах: для *Cuscuta–Beta* в 1,58 раза; *Cuscuta – Alhagi* в 1,84 раза; *Cuscuta – Leucanthemum* в 1,83 раза.

Таблица 2

Количественное содержание суммы свободных аминокислот			
Объект: водные извлечения	Раствор нингидрина	Содержание суммы свободных аминокислот, % (n=6)	Метрологические характеристики
<i>Cuscuta – Beta</i>	0,2% водный	$\bar{X} = 2,04 \pm 0,05$	$S = 0,0481$, $\bar{S} = 0,0197$, $\varepsilon = 2,48\%$
	0,2% спиртовой	$\bar{X} = 2,25 \pm 0,08$	$S = 0,0809$, $\bar{S} = 0,0330$, $\varepsilon = 3,78\%$

Таблица 3

Количественное содержание суммы свободных аминокислот		
Объект: водные извлечения	Содержание суммы свободных аминокислот, % (n=6)	Метрологические характеристики
<i>Cuscuta–Beta</i>	$\bar{X} = 2,25 \pm 0,08$	$S = 0,0809$, $\bar{S} = 0,0330$, $\varepsilon = 3,78\%$
<i>Beta vulgaris</i>	$\bar{X} = 1,42 \pm 0,04$	$S = 0,0408$, $\bar{S} = 0,0167$, $\varepsilon = 3,02\%$
<i>Cuscuta–Alhagi</i>	$\bar{X} = 4,21 \pm 0,11$	$S = 0,1019$, $\bar{S} = 0,0416$, $\varepsilon = 2,54\%$
<i>Alhagi pseudalhagi</i>	$\bar{X} = 2,29 \pm 0,08$	$S = 0,0731$, $\bar{S} = 0,0299$, $\varepsilon = 3,36\%$
<i>Cuscuta–Leucanthemum</i>	$\bar{X} = 2,54 \pm 0,09$	$S = 0,0927$, $\bar{S} = 0,0379$, $\varepsilon = 3,83\%$
<i>Leucanthemum vulgare</i>	$\bar{X} = 1,39 \pm 0,06$	$S = 0,0546$, $\bar{S} = 0,0223$, $\varepsilon = 4,11\%$

Количественное определение суммы аминокислот после кислотного гидролиза кислотой хлороводородной. Разработанный метод кислотного гидролиза [6] не связан с использованием дорогого оборудования. Он прост в исполнении и обладает относительно небольшой продолжительностью во времени.

Нами изучено влияние продолжительности гидролиза на выход суммы аминокислот (табл. 4, рис. 2).

Кислотный гидролиз проводили 1М раствором кислоты хлороводородной в интервале времени от 1 до 6 часов.

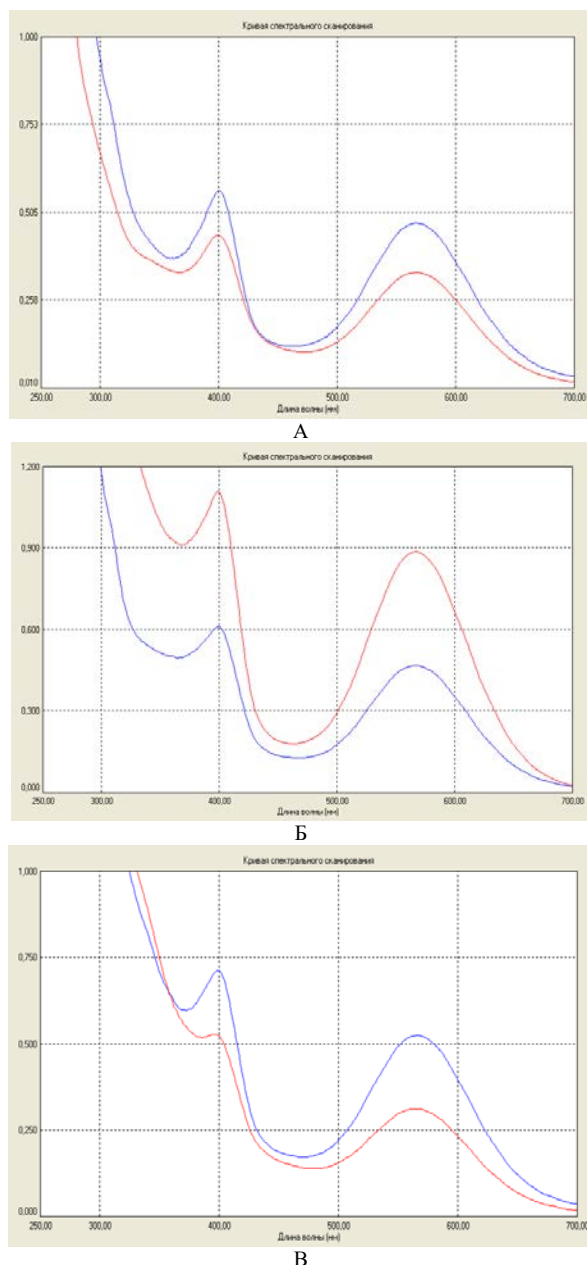


Рис. 1. УФ-спектры поглощения комплексов водных извлечений с 0,2% водным раствором нингидрина: А – *Cuscuta* – *Beta* (синий), *Beta vulgaris* (красный); Б – *Cuscuta* – *Alhagi* (красный), *Alhagipseud alhagi* (синий); В – *Cuscuta* – *Leucanthemum* (синий), *Leucanthemum vulgare* (красный).

Таблица 4

Влияние кислотного гидролиза
на выход суммы аминокислот из стеблей *Cuscuta*

Объект: водные извлечения	<i>Cuscuta</i> – <i>Beta</i>	<i>Cuscuta</i> – <i>Alhagi</i>	<i>Cuscuta</i> – <i>Leucanthemum</i>
Продолжительность гидролиза, ч	Содержание суммы аминокислот, %		
1	5,54	4,70	3,71
2	5,85	5,38	4,65
3	6,26	6,02	4,89
4	7,13	6,21	4,93
6	9,55	6,74	6,26

Установлено, что наибольший выход суммы аминокислот в пересчете на кислоту глутаминовую наблюдается при продолжительности гидролиза в течение 6 часов. На нейтрализацию полученных извлечений израсходовано 2,20 г. натрия гидрокарбоната для

извлечений *Cuscuta* – *Beta*; 3,40 г. – для извлечений *Cuscuta* – *Alhagi*; 3,15 г. – для извлечений *Cuscuta* – *Leucanthemum*.

Обнаружено, что в повиликке в зависимости от растений-хозяев содержание свободных аминокислот после гидролиза варьирует от 6,26% до 9,55%.

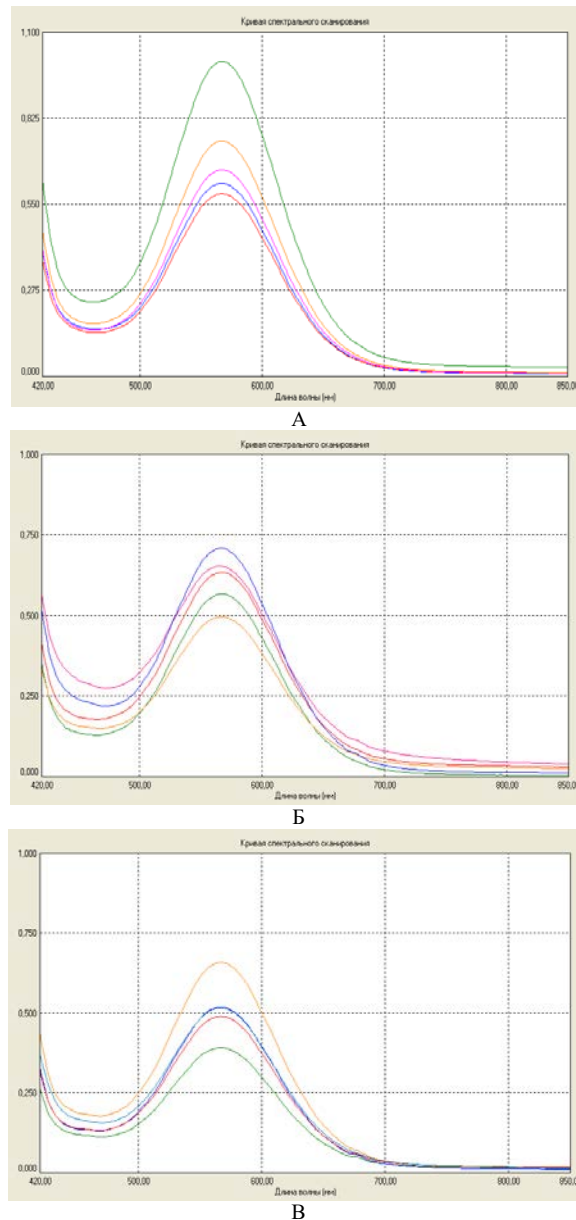


Рис. 2. УФ-спектры поглощения комплексов водных извлечений после гидролиза во времени: А – *Cuscuta* – *Beta*; Б – *Cuscuta* – *Alhagi*; В – *Cuscuta* – *Leucanthemum* с 0,2% водным раствором нингидрина.

Выводы

При сравнении экспериментальных факторов удерживания водного извлечения *Cuscuta* – *Alhagi* с относительными факторами удерживания СО идентифицированы: аланин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, пролин, валин и фенилаланин.

В ходе эксперимента подобраны оптимальные условия методики спектрофотометрического определения суммы аминокислот в стеблях *C.*

campestris в пересчете на кислоту глутаминовую по реакции с нингидрином. Количественное содержание суммы аминокислот в водных извлечениях *Cuscuta* – *Beta*, *Cuscuta* – *Alhagi* и *Cuscuta* – *Leucanthemum* составляет $2,25 \pm 0,08\%$; $4,21 \pm 0,11\%$ и $2,54 \pm 0,09\%$ соответственно.

Изучено влияние кислотного гидролиза на выход суммы аминокислот из стеблей *Cuscuta*. Установлено, что наибольший выход суммы аминокислот в пересчете на кислоту глутаминовую наблюдается при продолжительности гидролиза в течение 6 часов.

Сведения об авторах статьи:

Аджиахметова Симилла Леонтьевна – к.фарм.н., доцент кафедры органической химии ПМФИ – филиала ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: similla503@mail.ru.
Ивченко Александр Владимирович – к.фарм.н., доцент кафедры органической химии ПМФИ – филиала ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: a.v.ivchenko60@yandex.ru.
Оганесян Эдуард Тонинович – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой органической химии ПМФИ – филиала ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: edwardov@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elias, R.J. Antioxidant activity of proteins and peptides/ R.J. Elias, S.S. Kellerby, E.A. Decker // Crit Rev Food Sci Nutr. – 2008. – Vol. 48, № 5. – P. 430-441. Doi: 10.1080/10408390701425615
2. Phytochemical, Free Radical Scavenging and Antifungal Profile of *Cuscuta campestris* Yunck. / V.D. Jakovljević [et al.] // Seeds. ChemBiodivers. – 2018. – Vol. 15, № 8. – P. 1800174. Doi: 10.1002/cbdv.201800174
3. Никитичева, З.И. Семейство повиликовые (Cuscutaceae) / З.И. Никитичева // Жизнь растений. Цветковые растения. – М.: Просвещение, 1981. – Т. 5, ч. 2. – С. 389-390.
4. Стандартизация рогов и пантов северного оленя. 1. Количественное определение нингидринактивных веществ в порошке рогов северного оленя / В.П. Пахомов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т. 31, № 4. – С. 53-54.
5. Симонян, А.В. Использование нингидриновой реакции для количественного определения α -аминокислот в различных объектах: методические рекомендации / А.В.Симонян, Ю.С. Саламатов, Ю.С. Покровская. – Волгоград, 2007. – 106 с
6. Гумеров, Т.Ю., Фахразиева З.Р., Федотов С.А. Применение спектрофотометрического метода анализа в количественном определении суммы свободных α -аминокислот / Т.Ю. Гумеров, З.Р. Фахразиева, С.А.Федотов // Современные наукоемкие технологии. – 2015. – № 12. – С. 219-224.
7. Доссон Р. Справочник биохимика / Р. Доссон, Д. Эллиот – М.: Мир, 1991. – 544 с.
8. Аджиахметова С.Л. Сравнительный анализ аминокислотного состава листьев крыжовника отклоненного (*Grossularia reclinata* (L.) Mill.) [Электронный ресурс] / С.Л. Аджиахметова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №1. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/115-12146> (дата обращения 20.07.2024).

REFERENCES

1. Elias R.J., Kellerby S.S., Decker E.A. Antioxidant activity of proteins and peptides. Crit Rev Food Sci Nutr. 2008;48(5):430-441. Doi: 10.1080/10408390701425615 (In Engl.)
2. Jakovljević V.D. [et al.] Phytochemical, Free Radical Scavenging and Antifungal Profile of *Cuscuta campestris* Yunck. Seeds. ChemBiodivers. 2018;15(8):1800174. Doi: 10.1002/cbdv.201800174 (In Engl.)
3. Nikiticheva Z.I. Semejstvo povilikovyje (Cuscutaceae). Zhizn' rastenij. Cvetkovye rasteniya (Dodder family (Cuscutaceae). Life of plants. Flowering plants). M.: Education, 1981;5(2):389–390. (In Russ.)
4. Pakhomov V.P. [et al.] Standartizaciya rogov i pantov severnogo olenya. 1. Kolichestvennoe opredelenie ningidrinaktivnykh veshchestv v poroshke rogov severnogo olenya (Standardization of reindeer antlers and antlers. 1. Quantitative determination of ninhydrin active substances in reindeer antler powder). Chem.-farm. magazine 1997;31(4):53–54. (In Russ.)
5. Simonyan A.V., Salamatov Yu.S., Pokrovskaya Yu.S. Ispol'zovanie ningidrinovoj reakcii dlya kolichestvennogo opredeleniya α -aminokislot v razlichnykh objektakh: metodicheskie rekomendacii (Using the ninhydrin reaction for the quantitative determination of α -amino acids in various objects: methodological recommendations). Volgograd, 2007:106. (In Russ.)
6. Gumerov T.Yu., Fakhrazieva Z.R., Fedotov S.A. The application analysis spectrophotometric method to quantify the sum of free α -amino acids. Modern high technology. 2015; 12:219 – 224. (In Russ.)
7. Dosson R., Elliott D. Spravochnik biokhimika (Handbook of a biochemist). Moscow: Mir, 1991:544. (In Russ.)
8. Adzhiakhmetova S.L. Comparative analysis of the amino acid composition of leaves of the rejected gooseberry (*Grossularia reclinata* (L.) Mill.) Modern problems of science and education. 2014; 1. [Electronic resource] URL: <http://www.science-education.ru/115-12146>. (In Russ.)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК17.7-053.2-082:614.2

© И.С. Зайдуллин, Ш.Р. Кузбеков, Л.Х. Мурова, 2025

И.С. Зайдуллин, Ш.Р. Кузбеков, Л.Х. Мурова
**ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СТРУКТУРА
 СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТСКОМУ
 НАСЕЛЕНИЮ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**

*Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
 медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*

Высокая частота офтальмологических заболеваний у детей, в том числе рост нарушений рефракции, патологии глазо-двигательного аппарата, является актуальной медико-социальной проблемой.

Цель. Провести анализ структуры офтальмологических заболеваний и специализированной стационарной офтальмологической помощи детскому населению Республики Башкортостан (РБ) за период 2021-2023 гг.

Материал и методы. Проведен анализ отчетных форм федерального наблюдения за 2021-2023 гг., а также отчетных данных Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уф НИИ ГБ).

Результаты. Распространенность общей офтальмологической заболеваемости в 2021 году составила 12184,6 на 100 тысяч детского населения РБ, в 2022 и 2023 годах – 14412,1 и 15610,9 соответственно, что превышает средний уровень по Российской Федерации (РФ) – 11903,7. В структуре офтальмологических заболеваний в РБ на первом месте находится миопия, что обуславливает необходимость проведения профилактических мероприятий для предупреждения развития и прогрессирования данного заболевания. Наиболее частой причиной инвалидности по зрению у детей является атрофия зрительного нерва, второй по частоте причиной является высокая осложненная миопия.

Обеспеченность койками на 10 тысяч детского населения РБ в 2023 г. составила 0,379, что значительно ниже средних данных по Российской Федерации – 0,67.

Выводы. Наиболее частой причиной инвалидности по зрению у детей является атрофия зрительного нерва, второй по частоте причиной инвалидности является высокая осложненная миопия. В структуре офтальмологических заболеваний в РБ на первом месте находится миопия.

При патологии носослезного аппарата проводятся зондирование и трансканаликулярная эндоскопическая дакриоцисториностомия с использованием стентов, что позволяет предупредить развитие рецидивов.

Ключевые слова: детская офтальмологическая служба; заболеваемость; слепота; детская инвалидность; хирургическое лечение.

I.S. Zaydullin, Sh.R. Kuzbekov, L.Kh. Murova
**OPHTHALMOLOGICAL MORBIDITY AND THE STRUCTURE
 OF SPECIALIZED INPATIENT CARE FOR CHILDREN
 IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

The high incidence of ophthalmological diseases in children, including the increase in refractive errors and oculomotor system pathologies, is a pressing medical and social problem.

Objective. To analyze the structure of ophthalmological diseases and specialized inpatient ophthalmological care for the pediatric population of the Republic of Bashkortostan for the period 2021-2023.

Material and methods. Analysis of federal monitoring reporting forms for 2021-2023, as well as reporting data from the Ufa Eye Research Institute was conducted.

Results. The prevalence of general ophthalmological morbidity in 2021 was 12184.6 per 100 thousand children's population of the Republic of Bashkortostan, in 2022 and 2023 – 14412.1 and 15610.9, respectively, which exceeds the average level in the Russian Federation – 11903.7. The predominance of myopia in the structure of ophthalmic diseases makes it necessary to take preventive measures to prevent the development and progression of this disease. Hospital patient capacity per 10 thousand children in the Republic of Bashkortostan in 2023 was 0.379, which is significantly lower than the average data for the Russian Federation – 0.67.

Conclusions. The most common cause of visual disability in children is optic nerve atrophy, the second is high complicated myopia. In the structure of ophthalmological diseases in the Republic of Bashkortostan, myopia is in the first place.

In case of pathology of the nasolacrimal apparatus, probing and modern methods of surgical treatment are carried out, such as transcanicular endoscopic dacryocystorhinostomy using stents, which helps to prevent the development of relapses.

Key words: pediatric ophthalmology service; morbidity; blindness; childhood disability; surgical treatment.

Высокая частота офтальмологических заболеваний у детей, в том числе рост нарушений рефракции, патологии глазо-двигательного аппарата, является актуальной медико-социальной проблемой [6-8]. Наиболее частыми причинами слепоты и слабовидения у детей являются заболевания зрительного нерва и сетчатки, миопия высокой степени [10,11]. Выросла роль ретинопатии недоношенных в формировании слепоты и слабовидения [2,4,5].

Цель исследования – провести анализ структуры офтальмологических заболеваний и специализированной стационарной офтальмологической помощи детскому населению Республики Башкортостан (РБ) за период 2021-2023 гг.

Материал и методы

Проведен анализ отчетных форм федерального наблюдения за 2021-2023 гг., а также отчетных данных Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

(Уф НИИ ГБ). Статистическая обработка результатов работы выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 26.0).

Результаты

Распространенность общей офтальмологической заболеваемости в 2021 году составила 13215,6 на 100 тысяч детского населения РБ (табл. 1), в 2022 и 2023 годах – соответственно 14412,1 и 15610,9, что превышает средний уровень по Российской Федерации (РФ) – 11903,7 [8].

В структуре заболеваний глаз в 2021, 2022, 2023 гг на первом месте находилась ми-

опия, которая соответственно составила 53,9%, 49,1% и 49,5%. Отмечался рост заболеваемости миопией от 7112,0 на 100 тысяч детского населения в 2021 году до 7732,0 в 2023 году. На втором месте – болезни мышц глаза, нарушения содружественного движения глаз – 14,9%, 14,95% и 16,3%. На третьем месте – заболеваемость конъюнктивитом – 11,7%, 12,05% и 9,7%. Распространенность слепоты и слабовидения в 2021 году составляла 0,4% со снижением до 24% в 2022 г. и до 0,15% в 2023 г.

Таблица 1

Офтальмологическая заболеваемость детей в Республике Башкортостан на 100 тыс. детского населения за 2021-2023 гг.

Показатель	Годы		
	2021	2022	2023
Всего зарегистрировано болезней глаза и придаточного аппарата, из них:	13215,6	14412,1	15610,9
впервые зарегистрировано	4539,8	5410,5	5406,2
Конъюнктивит, из них:	1620,2	1735,8	15155,5
впервые зарегистрировано	1484,0	1572,5	1515,5
Преретинопатия, из них:	42,0	40,2	37,1
впервые зарегистрировано	9,4	10,1	11,7
Катаракта, из них:	20,1	17,5	17,5
впервые зарегистрировано	2,74	3,0	2,1
Отслойка сетчатки с разрывом, из них:	3,2	3,4	2,6
впервые зарегистрировано	0,9	0,5	0,4
Глаукома, из них:	3,1	2,9	2,7
впервые зарегистрировано	0,4	0,8	0,8
Болезни мышц глаза, нарушения содружественного движения глаз, аккомодации и рефракции	9726,5	10598,3	11773,3
из них впервые зарегистрировано	2381,3	3167,3	3117,3
Нарушения рефракции	7758,4	8437,5	9384,5
из них впервые зарегистрировано	1799,6	2488,6	2389,9
Миопия	7112,0	7083,2	7732,0
из них впервые зарегистрировано	1498,9	2131,2	1960,2
Болезни мышц глаза, нарушения содружественного движения глаз	1968,1	2160,8	2388,8
Слепота и пониженное зрение	57,8	35,4	24,4
из них впервые зарегистрировано	6,1	2,3	3,3
Слепота обоих глаз	6,9	0,4	2,7

В последнее десятилетие в связи с выхаживанием маловесных недоношенных детей выросла первичная заболеваемость ретинопатией недоношенных (преретинопатия) в РФ [5]. Заболеваемость ретинопатией недоношенных в РБ за 2021 г. составила 9,4 на 100 тысяч детского населения с ростом до 10,11 в 2022 г. и дальнейшим увеличением до 11,79 в 2023 г. В среднем по Российской Федерации за 2020 год величина этого показателя составила 10,6 [8]. Учитывая высокую вероятность развития осложнений в отдаленные сроки, дети, перенесшие ретинопатию недоношенных, находятся на диспансерном учете. В РБ на диспансерном учете состоит 330-380 детей, что составляет 20-25% детей, перенесших данное заболевание. Целесообразно организовать регистр больных с ретинопатией недоношенных в РБ на базе ГБУЗ Республиканской детской клинической больницы (РДКБ).

Дети с ретинопатией недоношенных

наблюдаются и лечатся в ГБУЗ ДРКБ, в которой при необходимости проводится транспупиллярная и трансклеральная диодлазерные коагуляции сетчатки. В 2021 году выполнено 70 таких операций, в 2022 году – 64, в 2023 году – 79 операций.

Наиболее частой причиной инвалидности по зрению является атрофия зрительного нерва, которая составила 11,7, 12,9 и 6,4 на 100 тыс. детского населения 2021-2023 гг. (табл. 2).

Высокая осложненная миопия является второй по частоте причиной инвалидности. Дегенерация макулы наблюдалась в 2021-2023 гг у 13,3– 6,6% детей. Практически не было зарегистрировано инвалидности вследствие врожденных катаракт, что свидетельствует о хорошей постановке хирургического лечения данной патологии у детей, которым осуществляют аспирацию с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ), начиная с грудного возраста [1,3].

Таблица 2

Инвалидность детей в Республике Башкортостан вследствие болезней глаза на 100 тыс. детского населения за 2021-2023 гг.

Показатель	2021 г.		2022 г.		2023 г.	
	Всего	Первично	Всего	Первично	Всего	Первично
Всего...	24,9	4,3	26,4	5,1	14,9	4,2
Катаракта	0	0	0	0	0,1	0
Отслойка сетчатки	0,4	0	0,4	0,1	0,4	0,2
Глаукома	0,2	0	0,3	0	0	0
Заболевания роговицы	0,4	0,1	0,5	0	0,5	0,4
Дегенерация макулы	3,3	1,3	1,3	0,6	1,0	0,1
Диабетическая ретинопатия	0,1	0	0	0	0	0
Высокая осложненная миопия	8,6	1,4	8,2	1,6	4,6	1,0
Атрофия зрительного нерва	11,7	1,3	12,9	2,0	6,4	1,8

Частота встречаемости глаукомы, одной из причин инвалидности по зрению, в 2021-2022 гг. составляла 0,88% и 1,2% соответственно. Инвалидность по глаукоме в 2023 г. не выявлена.

Отслойка сетчатой оболочки среди причин инвалидности составила от 1,7% до 2,9%. Ежегодно регистрируются от 4 до 9 вновь выявленных случаев отслойки сетчатки с разрывом, которые оперируются в основном в Уфимском НИИ глазных болезней (табл. 3).

Ежегодно проводится 112-114 профилактических лазеркоагуляций при осложненной миопии у детей и подростков, что позволяет предупредить развитие отслойки сетчатки. Обращает на себя внимание отсутствие инвалидности, обусловленной ретинопатией недоношенных, что связано с тяжелым общим соматическим статусом данной категории детей, когда причинами инвалидности признаются неврологическая или иная соматическая патологии.

Таблица 3

Структура хирургических вмешательств за 2021-2023 гг., проводимых в детском микрохирургическом отделении УфНИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (чел.)

Наименование операций	Годы		
	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Факоаспирация катаракты	152	83	68
с имплантацией ИОЛ	127	62	63
Устранение косоглазия	312	188	101
Антиглаукоматозная операция	5	3	4
Устранение блефароптоза	9	5	8
Операции по поводу отслойки сетчатки	13	6	3
Операции по поводу кератоконуса	8	8	1
Профилактическая лазеркоагуляция	113	114	112
Первичная хирургическая обработка ранений	28	11	27
Прочие операции	182	65	11
Трансканаликулярная лазерная эндоскопическая дакриоцисториностомия с установкой дренажа	3	5	3
Всего...	825	550	373

Дакриоцистит новорожденных – одна из частых глазных патологий у детей первого года жизни, требующих проведения зондирования. В отделении амбулаторной хирургии Уф НИИ ГБ в 2021 г. проведено 683 зондирования по поводу данной офтальмопатологии, в 2022 г. – 355 и в 2023 г. – 348 зондирований. Ежегодно в детском отделении проводится от 3 до 5 трансканаликулярных лазерных эндоскопических дакриоцисториностомий с установкой дренажей. Разработаны и используются в повседневной практике модификации операции, обеспечивающие высокую эффективность в детском возрасте. Рецидивов после данного вида лечения не выявлено.

Несмотря на ежегодное увеличение в РБ количества детей с патологией глазодвигательного аппарата в 2021 г. выявлено 1968,1 детей на 100 тысяч детского населения, в 2022 г. – 2160,8 и в 2023 г. – 2388,8 (табл.1), снижается

количество операций по поводу косоглазия. В республике практически не работают ортоптические кабинеты, дети с косоглазием из районов часто приезжают не подготовленными к оперативному лечению. Перед операцией не проводится лечение на синоптофоре, что ухудшает функциональные результаты вмешательств.

Обеспеченность койками на 10 тысяч детского населения РБ в 2022 г. составила 0,42, в 2023 г. – 0,379, что значительно ниже средних данных по Российской Федерации – 0,67 [8]. В Республике Башкортостан развернуто 38 детских коек, из них 30 в УфНИИ ГБ, 5 в ГБУЗ РДКБ, 2 – в городской больнице г. Стерлитамак.

Выводы

В структуре офтальмологических заболеваний в РБ на первом месте находится миопия, что обуславливает необходимость прове-

дения профилактических мероприятий для предупреждения развития и прогрессирования данного заболевания.

Наиболее частой причиной инвалидности по зрению у детей является атрофия зрительного нерва, второй причиной – высокая осложненная миопия.

При патологии носослезного аппарата проводится зондирование, применяются современные методы хирургического лечения – трансканаликулярная эндоскопическая дакриоцисториностомия с использованием стентов, что позволяет предупредить развитие рецидивов.

Сведения об авторах статьи:

Зайдуллин Ильдар Сантгалиевич – д.м.н., зав. детским микрохирургическим отделением Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. Тел.: 8(347)286-53-03. E-mail: Zaidullinsrb@mail.ru.

Кузбеков Шамиль Ришатович – к.м.н., главный врач Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. Тел.: 8(347)286-53-03. E-mail: shamail500@gambler.ru.

Мурова Лия Хайруловна – к.м.н., зав. организационно-методическим отделом Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. Тел.: 8(347)286-53-03.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов, М.М. Первичная инвалидность у детей с патологией хрусталика в Республике Башкортостан /М.М. Бикбов, И.С. Зайдуллин, Р.А. Азнабаев, Н.Г. Саяпов //Российская педиатрическая офтальмология. – 2011. – №1. – С. 7-8.
2. Зайдуллин, И.С. Изменение параметров глаза в отдаленные сроки наблюдения после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ у детей, оперированных в возрасте от 1 до 12 месяцев /И.С. Зайдуллин, Р.А. Азнабаев // Офтальмохирургия. – 2010. – № 6. – С. 26-29.
3. Катаргина, Л.А. Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012-2013) / Л.А. Катаргина, Л.А. Михайлова //Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – №1. – С. 5-10.
4. Катаргина Л.А., Демченко Е.Н., Коголева Л.В. Особенности клинического течения активной ретинопатии недоношенных и результаты анти-VEGF терапии// Офтальмология. – 2021. – 1. – С. 136-142.
5. Катаргина, Л.А. Клинико-функциональная характеристика глаз с артифактической миопией у детей после экстракции врожденных катаракт в грудном возрасте / Л.А. Катаргина, Т.Б. Круглова, А.С. Мамыкина, Н.С. Егиян, Н.Н. Арестова //Российский офтальмологический журнал. – 2022. – №2. – С.24-9.
6. Красюк, Е.Ю. Анализ эффективности офтальмологической помощи детям в условиях стационара/Е.Ю. Красюк, О.Г. Носкова, Е.Г. Токарева //Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т.15, № 2. – С.17-21.
7. Коленко, О.В. Объем и разновидности офтальмохирургических вмешательств, выполняемых в детском офтальмологическом отделении, их эффективность/ О.В. Коленко, М.В. Пшеничных, Е.Л. Сорокин, О.И. Кашура, А.Д. Пилипенко // Российская детская офтальмология. – 2023. – №1. – С5-12.
8. Михайлова, Л.А. Ресурсы детской офтальмологической службы в Российской Федерации и эффективность их использования / Л.А. Михайлова, Л.А. Катаргина // Российская педиатрическая офтальмология. – 2021. – Т. 16, №4. – С.47-54.
9. Назирова, З.Р. Хирургическое лечение врожденной глаукомы у детей с применением дренажа «Глаутекс» /З.Р. Назирова, Д.М. Туракулова, С.Б. Бузруков //Вестник офтальмологии. – 2020. – №6. – С.202-206.

REFERENCES

1. Bikbov, M.M. Pervichnaya invalidnost' u detei s patologiei khrustalika v Respublike Bashkortostan /Bikbov M.M., Zaidullin I.S., Aznabaev R.A., Sayapov N.G.//Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. – 2011. – № 1. – S. 7-8.(in Russ.).
2. Zaidullin, I.S. Izmenenie parametrov glaza v otdalennye sroki nablyudeniya posle ekstraktsii katarakty s implantatsiei IOL u detei, operirovannykh v vozraste ot 1 do 12 mesyatsev /Zaidullin I.S., Aznabaev R.A. // Oftal'mokhirurgiya. – 2010. – № 6. – S. 26-29. (in Russ.).
3. Katargina, L.A. Sostoyanie detskoj oftal'mologicheskoi sluzhby v Rossiiskoi Federatsii (2012-2013) / Katargina L.A., Mikhailova L.A. // Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. – 2015. – №1. – S. 5-10. (in Russ.).
4. Katargina L.A., Demchenko E.N., Kogoleva L.V. Osobennosti klinicheskogo techeniya aktivnoi retinopatii nedonoshennykh i rezul'taty anti-VEGF terapii. Oftal'mologiya. – 2021. – 1. – S.136-142. (in Russ.).
5. Katargina, L.A. Kliniko-funktsional'naya kharakteristika glaz s artifakicheskoi miopiei u detei posle ekstraktsii vrozhdennykh katarakt v grudnom vozraste. /Katargina L.A., Kruglova T.B., Mamykina A.S., Egiyan N.S., Arestova N.N. //Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal. – 2022. – №2. – S.24-9. (in Russ.).
6. Krasnyuk, E.Yu. Analiz effektivnosti oftal'mologicheskoi pomoshchi detyam v usloviyakh statsionara/Krasnyuk E.Yu., Noskova O.G., Tokareva E.G. //Meditsinskii vestnik Bashkortostana. – 2020. – T.15, № 2. – S.17-21. (in Russ.).
7. Kolenko, O.V. Ob'em i raznovidnosti oftal'mokhirurgicheskikh vmeshatel'stv, vypolnyaemykh v detskom oftal'mologicheskom otdelenii, ikh effektivnost'/ Kolenko O.V., Pshenichnov M.V., Sorokin E.L., Kashura O.I., Pilipenko A.D.// Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya – 2023 – №1. – S5-12. (in Russ.).
8. Mikhailova, L.A. Resursy detskoj oftal'mologicheskoi sluzhby v Rossiiskoi Federatsii i effektivnost' ikh ispol'zovaniya / Mikhailova L.A., Katargina L.A. // Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. – 2021. – T. 16, №4. – S.47-54.(in Russ.).
9. Nazirova, Z.R. Khirurgicheskoe lechenie vrozhdennoi glaukomy u detei s primeneniem drenazha «Glauteks». /Nazirova Z.R., Turakulova D.M., Buzrukova S.B.//Vestnik oftal'mologii. – 2020. – №6. – S.202-206. (in Russ.).

А.Ф. Габдрахманова, А.А. Ишбаева
**СТРУКТУРА ВНУТРИГЛАЗНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ
 И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования. Оценка частоты внутриглазных новообразований на основании клинко-морфологических исследований. В статье представлены сложные клинические случаи увеальной меланомы хориоидеи и цилиарного тела.

Материал и методы. Проведен анализ результатов клинических и гистологических исследований операционного биопсийного материала, собранного на базе в ФГБОУ ВО БГМУ «ВЦГПХ» в период с 2019 по 2021 годы.

Результаты. Изучено 160 протоколов прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного материала с новообразованиями глаз и его придатков. Внутриглазные опухоли наблюдались у 29 пациентов, что составляет 18,1%. Из них доброкачественные опухоли составили 14%, среди злокачественных была диагностирована ретинобластома в 17% случаев, также выявлена пигментная меланوما хориоидеи и цилиарного тела – в 69% случаев.

Выводы. На основе полученных данных мы пришли к выводу, что в структуре общей онкопатологии доля увеальной меланомы составляет 12%, но среди злокачественных внутриглазных новообразований она встречалась в 69% случаев. Также в настоящей статье рассматриваются клинические случаи увеальной меланомы хориоидеи и цилиарного тела с целью усиления онкобдительности в практике врача-офтальмолога.

Ключевые слова: увеальная меланнома, онкоофтальмология, новообразование сосудистой оболочки.

A.F. Gabdrakhmanova, A.A. Ishbaeva
**STRUCTURE OF INTRAOCULAR NEOPLASMS
 AND COMPLEX CLINICAL CASES OF UVEAL MELANOMA**

The aim of our work was to assess the incidence of intraocular neoplasms based on clinical and morphological studies, as well as to consider complex clinical cases of uveal melanoma of the choroid and ciliary body.

Material and methods. The analysis of the results of a clinical and histological examination of surgical biopsy material collected on the basis of the Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University in the period from 2019 to 2021 was carried out.

Results. 160 protocols of lifetime pathoanatomic examination of biopsy material with neoplasms of the eye and its appendages were studied. Intraocular tumors were observed in 29 patients, which is 18.1%. Of these, benign tumors accounted for 14%, retinoblastoma was diagnosed in 17% of cases, and pigmented melanoma of the choroid and ciliary body, which accounted for 69%, was also detected.

Conclusions. Based on the data obtained, we concluded that uveal melanoma accounts for 12% of the overall oncopathology structure, but among malignant intraocular neoplasms, it was present in 69% of cases. This article also discusses clinical cases of uveal melanoma of the choroid and ciliary body in order to increase cancer awareness in the practice of an ophthalmologist.

Key words: uveal melanoma, oncoophthalmology, neoplasm of the vascular layer.

Увеальная меланнома (УМ) – опасное заболевание, наиболее распространенное из всех злокачественных новообразований глаза [1]. Она возникает из меланоцитов сосудистой оболочки, цилиарного тела и реже радужной оболочки. Заболеваемость по обращаемости в РФ составляет 6,23 – 8 человек на 1 млн взрослого населения, что сопоставимо со средневропейской заболеваемостью [2].

Цель работы – изучить частоту встречаемости внутриглазных новообразований по данным клинко-морфологических исследований и сложные, запущенных клинических случаев УМ.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ данных 160 протоколов клинко-гистологического исследования операционного биопсийного материала на базе в ФГБОУ ВО БГМУ «ВЦГПХ» за период с 2019 по 2021 годы [3]. Энуклеированные глаза фиксировались в формалине, залиты в парафин. Гистологические препараты были окрашены с использованием стандартных методов: ге-

матоксилин и эозин и метод Ван-Гизона. Исследование и анализ образцов проводились с применением микроскопа Leica DMD 108 [3]. Всем пациентам с внутриглазной опухолью проведено комплексное офтальмологическое обследование и в зависимости от локализации опухолевого процесса использованы визуализирующие методы исследования.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования было установлено, что прижизненный патолого-анатомический операционный материал соответствовал новообразованиям глаза и его придаточного аппарата – всего 160 глаз, из них внутриглазные опухоли составили 18,1% (29 глаз).

В структуре внутриглазных новообразований доброкачественные опухоли (дермоиды, невус, киста) были в 14% случаев (4 глаза), из злокачественных новообразований часто встречались пигментная меланнома хориоидеи и цилиарного тела – 69% (20 глаз), также была выявлена ретинобластома – 17% (5 глаз) (см. таблица) [3].

Таблица
Структура доброкачественных и злокачественных
внутриглазных новообразований за период 2019-2021 гг.

Внутриглазные опухоли (n=29)		
Доброкачественные (n=4)	Злокачественные (n=25)	
Эпителиальные (дермоиды, невус, киста) – 4 (14%)	Уvealная меланома – 20 (69%)	Ретинобла- стома – 5 (17%)

В структуре общих онкологических заболеваний доля увеальной меланомы (УМ) незначительная, но среди злокачественных внутриглазных новообразований она встречается в 69% случаев.

У 15 пациентов была подтверждена УМ хориоидеи. Выделены 2 группы по размерам (в соответствии с метрической классификацией J. Shields): средние – 9 глаз и большие – 6 глаз [4].

У 5 пациентов обнаружена УМ цилиарного тела. Выделены 2 группы по размерам: средние – 3 глаз и большие – 2 глаз.

Во всех случаях были проведены сложные органолитирующие операции.

Правильная и своевременная диагностика УМ имеет решающее значение для выбора эффективной тактики лечения, так как лечение данной опухоли по-прежнему остается одной из наиболее насущных проблем офтальмоонкологии. Энуклеация глазного яблока остается методом выбора при больших и запущенных вариантах меланомы хориоидеи, а в случаях меланомы иридоцилиарной локализации даже средних размеров. Несмотря на несомненное улучшение методов диагностики, благодаря развитию и внедрению в практику офтальмологов современных высокотехнологичных методов исследования, в клинической практике встречаются случаи запоздалой диагностики УМ. Ниже представлены клинические случаи, иллюстрирующие данную проблему.

Клинический случай №1

Пациентка 68 лет 19.12.24 г. обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на ухудшение зрения в левом глазу с октября 2023 г. При обследовании острота зрения правого глаза составила -0,3 с коррекцией sph +3,00D cyl -0,75D ax 85 =0,7, а левого глаза – счет пальцев у лица. При исследовании с помощью авторефрактометрии ВГД составило OD-17 мм рт. ст, OS-21 мм рт. ст. Пациентка направлена в офтальмологический центр с диагнозом: НЗЗ.0.Отслойка сетчатки с разрывом. 20.12.24 г. была проконсультирована и выставлен предварительный диагноз: OS-новообразование хориоидеи? Субретинальное кровоизлияние? Вторичная отслойка сетчатки.

Движения глазных яблок были в пределах нормы, при осмотре с помощью щелевой лампы не обнаружено отклонений. При расши-

ренном офтальмоскопическом обследовании были выявлены в макулярной области дистрофические изменения, проминирующий очаг, по периферии-субтотальная отслойка сетчатки. При диагностическом ультразвуковом исследовании левого глаза с применением В-сканирования были выявлены акустически неоднородные образования в стекловидном теле в виде точек, волокон, хлопьев как фиксированных, так и свободно лежащих относительно сетчатки. В области очага наблюдается субтотальная отслойка сетчатой оболочки. Под сетчаткой обнаружен участок средней акустической плотности размерами 7×9 мм. Ретробульбарная область и канал зрительного нерва без патологии. После консультации пациентка не следовала рекомендациям врачей и на повторный осмотр не явилась.

25.03.24 г. в 15.00 по линии скорой медицинской помощи с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) направлена в первичное диагностическое отделение ГКБ № 18 с жалобами на головную боль, общую слабость, головокружение, шум в ушах, боли в левом глазу. Выполнена КТ головного мозга, заключение: энцефалопатия. Двусторонний умеренный отосклероз. Киста гайморовой пазухи. Очага ишемии нет.

Пациентка 25.03.24 г. в 17:00 обратилась в офтальмологический травмпункт с жалобами на боль, иррадирующую в левую половину головы, слезотечение. При осмотре с помощью щелевой лампы определены застойная инъекция конъюнктивы левого глаза, зрачок неправильной округлой формы. Определено ВГД с помощью авторефрактометрии: OD-20 мм рт. ст, OS-45 мм рт. ст. Выставлен диагноз: OS-острый приступ глаукомы. Оказана помощь.

27.03.24 г. пациентка обратилась в офтальмологический центр на консультацию к офтальмоонкологу. 03.04.24 г. выполнено комплексное ультразвуковое исследование глазного яблока в режиме цветового доплеровского картирования: обнаружено образование в заднем полюсе глазного яблока размерами 8×9 мм. Хорошо визуализируется сосуд, питающий опухоль (рис. 1).

Была проведена энуклеация левого глазного яблока с формированием опорно-двигательной культи. При макроскопическом исследовании была выявлена увеальная меланома. Заключение гистологического исследования: 246-249/24 пигментная веретенноклеточная меланома хориоидеи, тип А, с прорастанием в склеру. Далее лечение продолжено в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ, по результатам обследований данных за рецидив и метастазов нет.



Рис. 1. Цветовое доплеровское картирование глазного яблока слева



Клинический случай №2

Пациент 42-х лет наблюдался у офтальмолога в поликлинике по месту жительства. С 2015 года правый глаз не видит, вторичная глаукома. В офтальмологическом центре в 2017 году проводилась антиглаукомная операция с губчатым дренажем.

В ноябре 2018 года при обследовании в офтальмологическом центре у пациента обнаружено новообразование цилиарного тела. Проведено ультразвуковое исследование глазного яблока правого глаза: в передневерхних отделах глазного яблока в проекции цилиарного тела на 11-14 часах визуализируется гипэхогенный очаг неправильной формы, приподнимающий прикорневую зону радужки. С ровными нечеткими контурами размером 8,4×4,2×6,9 мм. Структура образования диффузно-неоднородная, мелкоячеистая. В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) в проекции локусов кровотока не выявлено. Внутриглазные оболочки прилежат на всем протяжении. Заключение: новообразование цилиарного тела.

22 мая 2019 года пациент поступает в офтальмологический центр. Повторно проведено ультразвуковое исследование глазного яблока с доплерографией: ОД – в динамике

характер образования цилиарной зоны на 12 часах без изменений, размер 8,2×4,0×8,7 мм. В режиме ЦДК в проекции образования локусов кровотока не выявлено. В стекловидном теле определяются множественные мелкодисперсные плавающие помутнения. Отслойка задней гиаловидной мембраны. Сетчатка прилежит. Заключение: объемное образование иридоцилиарной локализации.



Рис. 2. Ультразвуковое исследование глазного яблока справа

23 мая 2019 года была проведена энуклеация правого глазного яблока с формированием опорно-двигательной культи. При макроскопическом исследовании была выявлена увеальная меланома цилиарного тела. Заключение гистологического исследования: 100-103/19 Веретеноклеточная пигментная меланома цилиарного тела с прорастанием склеры и области лимба. Далее лечение продолжено в онкологическом диспансере по месту жительства.

Заключение

Проведенный анализ показал, что в общей структуре онкологических заболеваний УМ составляют 12%. Однако среди злокачественных внутриглазных новообразований их доля достигает 69%. В приведенных клинических случаях ярко отображается важность высокой онконастороженности врачей-офтальмологов амбулаторно-поликлинического звена и в стационарах. Ранняя диагностика УМ критически важна, так как позднее выявление заболевания ведет к органоликвидирующим вмешательствам. Необходимы повышение офтальмоонкоквалификации врачей, активное внедрение программ офтальмоскрининга и формирование грамотности и ответственности у пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Габдрахманова Ания Фавзиевна – д.м.н., профессор Высшей школы регенеративной, глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 275-97-65.

Ишбаева Амина Альбертовна – ординатор 2-го года по направлению офтальмология ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. E-mail: saetovaami@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Векслер, Р. Меланома увеального тракта: диагностика, классификация и лечение. В книге Хетан В. (ред.) Внутриглазные опухоли / Векслер Р., Фабиан И.Д. – Спрингер, 2020. – С.71-80. doi:10.1007/978-981-15-0395-5_6.
2. Бровкина А.Ф. Болезни глазницы. Глазные болезни: учебник / под ред. В.Г. Копасовой. – М.: Медицина, 2015. – С. 411-449.

3. Структура и частота встречаемости новообразований глаза за 2019-2021 гг. / Габдрахманова А.Ф. [и др.] // Вестник ЦАММУ. – 2024. – № 1. – С. 81-86.
4. Бровкина А.Ф. Метрическая классификация меланом хориоидеи и ее роль в выборе лечения / Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Чесалин И.П. // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 2. – С. 4-7.
5. Джон Ф. Салмон. Клиническая офтальмология Кански. Систематизированный подход; под ред. академика РАН В.В. Нероева – 9-е изд. – М.: МИА, 2023. – 1014 с.
6. Чаугуле С.С. Хирургическая офтальмоонкология / С.С. Чаугуле, С.Г. Хонавара, П.Т. Фингера; пер. с англ., под ред. С.В. Саакян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 288 с.
7. Мякошина, Е. Б. Особенности зрительных функций, их корреляция с показателями ОКТ-ангиографии макулы у пациентов с начальной меланомой хориоидеи / Е.Б. Мякошина, С.В. Саакян // Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 216-223.
8. Uveal melanoma-associated cancers revisited / A.S. Alfaar [et al.] // ESMO Open. – 2020 Nov. – Vol. 5, No 6. – P. e000990. doi:10.1136/esmoopen-2020-000990.

REFERENCES

1. Veksler, R. Uveal Melanoma: diagnosis, classification and treatment./ Veksler, R., Fabian, I.D. In: Khetan, V. Intraocular Tumors. 2020:71–80. (in Engl).
2. Brovkina A.F. Bolezni glaznicy. Glaznye bolezni: uchebnik (Diseases of the orbit. Eye diseases: textbook): edited by V.G. Kopaeva. Moscow: Medicine, 2015: 411-449. (in Russ).
3. Gabdrakhmanova A.F. [et al.] The structure and frequency of eye neoplasms for the period 2019-2021. CAIMU Bulletin, 2024;(1):81-86 (in Russ).
4. Brovkina A.F., Stoiukhina A.S., Chesalin I.P. Size-based classification of choroidal melanoma and its role in treatment decision-making. Russian Annals of Ophthalmology. 2016;132(2):4-7. (In Russ.)
5. John F.Salmon. Clinical ophthalmology of Kansky. A systematic approach; edited by V.V. Neroeva. 2023: 1014. (in Russ).
6. Chaugule S.S., S.G. Honavara, P.T. Finger Surgical Ophthalmic Oncology; edited by S.V. Saakyan. 2023:288. (in Russ).
7. Myakoshina E.B., Saakyan S.V. Characteristics of visual functions and their correlation with OCT-angiography of the macula in patients with small choroidal melanoma. Russian Journal of Clinical ophthalmology. 2022;22(4): 216-223.(in Russ).
8. Alfaar A.S. [et al.] Uveal melanoma-associated cancers revisited. ESMO Open. 2020 Nov; 5(6): e000990.doi:10.1136/esmoopen-2020-000990.

УДК 616.01/09:616.06:616.053.35

© Р.Р. Тавабилов, А.Я. Валиулина, Н.А. Абрашина, 2025

Р.Р. Тавабилов, А.Я. Валиулина, Н.А. Абрашина
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19
 У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, имеет широкий спектр клинических проявлений, включая тяжелые формы заболевания у детей и младенцев. В данной статье рассматривается клинический случай младенца, госпитализированного с крайне тяжелой формой COVID-19 с позиции важности ранней диагностики и мультидисциплинарного подхода к лечению.

С начала пандемии COVID-19 было отмечено, что в большинстве случаев заболевание у детей протекает в легкой форме. Однако у группы пациентов, включая младенцев, заболевание протекает тяжело. Отмечено, что сопутствующие заболевания, такие как врожденный порок сердца и нарушения сердечного ритма, значительно ухудшают прогноз.

Ключевые слова: COVID-19, дети до года, тяжелое течение, пневмония, сопутствующие заболевания.

R.R. Tavabilov, A.Ya. Valiulina, N.A. Abrashina
A CLINICAL CASE OF SEVERE COVID-19 IN AN INFANT

Coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2 virus possesses a wide range of clinical manifestations, including severe forms of the disease in children and infants. The paper describes a case report of an infant admitted to the hospital with severe COVID-19 symptoms, emphasizing the significance of early diagnosis and interdisciplinary care.

From the beginning of COVID-19 pandemic it has been noted that in most cases children have a light course of the disease. But in a group of patients. Including infants, the course of the disease is severe. Comorbid illnesses such as congenital heart defect and heart beat disorders significantly worsen the prognosis.

Key words: COVID-19, children under one year of age, severe course, pneumonia, comorbid diseases.

Известно, что среди больных COVID-19 в России за 2020-2024 гг. дети составляют от 10 до 15%, что ниже уровня заболеваемости по сравнению с взрослыми, причем наиболее часто заражаются дети старшего возраста от 6 лет и подростки. Однако анатомо-физиологические особенности детей младше 5 лет и новорождённых могут приводить к тяжелому течению заболевания.

Клинически инфекция COVID-19 проявляется следующими формами: острая респираторная вирусная инфекция легкого течения 50-70%; пневмония без дыхательной недостаточности 10-15%; пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) до 5%; острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) меньше 1% (чаще у детей с сопутствующими заболеваниями). Мультисистем-

ный воспалительный синдром (МВС) у детей, связанный с SARS-CoV-2, развивается в 0.1–0.3% случаев, протекает с симптоматикой неполного синдрома Кавасаки, а также гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом / синдромом активации макрофагов / гемофагоцитарным синдромом (ГФС) и может давать осложнения: сепсис и септический шок.

В большинстве стран при оценке тяжести заболевания руководствуются наличием или отсутствием признаков дыхательной недостаточности, развитием пневмонии и ОРДС, выделяя бессимптомные, легкие, среднетяжелые, тяжелые (тяжелая пневмония) и критические формы (ОРДС, септический шок, сепсис, МВС) [6]. Осложнения и тяжелые формы COVID-19 в целом у детей составляют в среднем 1% всех случаев болезни [2].

Клинический случай

Пациент М. мальчик 2022 г.р., в возрасте 1 месяца, находился на стационарном лечении с 17.10.2022 по 05.11.2022 в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» г. Уфа (ГБУЗ РКИБ).

Ребенок заболел внезапно 14.10.2022 с повышения температуры до 38,8 °C, мать вызвала скорую медицинскую помощь, и они с ребенком были госпитализированы в Октябрьскую ЦРБ. В отделении температура тела понизилась до 37,6 °C, мать от дальнейшего лечения отказалась.

15.10.2022 температура 37,5 °C, ребенок, со слов матери, был достаточно активным, кушал. 16.10.2022 во второй половине дня появилась вялость, ребенок отказывался от еды, сохранялась субфебрильная температура. 17.10.2022 у ребенка снизился диурез. По рекомендации участкового педиатра сделано ЭХО-КГ, но результаты обследования не представлены. Ребенок был повторно осмотрен педиатром и в связи с выраженной тахикардией направлен в ГБУЗ Республиканский кардиологический центр г. Уфы. В приемном отделении кардиоцентра сделан экспресс-ИХА на COVID-19, который показал положительный результат, повторно выполнено ЭХО КГ – частота сердечных сокращений составила 314 ударов в минуту. Ребенок был перенаправлен в инфекционный стационар по линии скорой медицинской помощи и госпитализирован с основным диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19. Сопутствующий диагноз: нарушение ритма сердца – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, приступный период. Неревматический миокардит?

Ребенок от 3-й беременности, 2-х родов. Беременность протекала нормально, роды на 39-й неделе – кесарево сечение. Вес ребенка при рождении 3670 г, рост 53 см, закричал сразу. Оценка по шкале Апгар составила 7/9 баллов, к груди приложен сразу в 1-е сутки. Грудное вскармливание до 14.10.2022, далее искусственное. Выписан домой в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки. На диспансерном учете не состоял.

Пациент проживает с родителями в благоустроенной квартире. В семье 4 человека. Остальные члены семьи здоровы (у мамы признаки ОРВИ, у сестры ОРВИ выявлен неделю назад). Пациент страдал неонатальной желтухой после рождения, однократно перенес неосложненную ОРВИ.

Аллергических реакций в анамнезе не было. В срок проведена вакцинация туберкулезной инфекции и гепатита В.

При госпитализации в инфекционный стационар, мама предъявляла жалобы на вялость и учащенное сердцебиение у ребенка. На момент осмотра температура тела ребенка была в пределах нормы.

При осмотре состояние тяжелое (за счет сердечной и дыхательной недостаточности). Сознание ясное. На осмотр реакция живая, реагирует плачем. Сознание по шкале Глазго 15 баллов. Положение активное. Телосложение правильное. Кожные покровы розовые, влажные, теплые. Температура тела 36,2 °C. Рост 53 см, вес 4058 г. Большой родничок 1,5×1,5 см, слегка западает, пульсирует. Сыпи нет. Акроцианоза и мраморности нет. Периферические отеки отсутствуют. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Следы инъекций в ягодичной области отсутствуют. Тургор тканей нормальный. Склеры не инъецированы. Зев умеренно гиперемирован. Миндалины не выступают за небные дужки, налетов нет. Отеков шейной клетчатки и зева нет. Подчелюстные и шейные лимфоузлы не увеличены. Язык умеренно обложен белым налетом, влажный.

Носовое дыхание затруднено, выделения прозрачные. Грудная клетка правильной формы. Одышки нет, дистанционных хрипов нет. Перкуторно над легкими определяется ясный легочный звук. ЧД 68-72 в минуту, сатурация – 87% без дотации кислорода, на дотации увлажненного кислорода 2 л/минуту через носовые канюли, сатурация 98%. Аускультативно по всем полям выслушивается пуэрильное дыхание. Хрипы не прослушиваются. Пульс аритмичный, учащен, слабого наполнения. Тоны сердца приглушены, ритм учащен (достоверно

оценить не удается). ЧСС 180-300 уд./мин. АД 62/31 мм рт. ст. Живот округлой формы, симметрично участвует в акте дыхания, при поверхностной пальпации мягкий, не урчит при пальпации, возможно проведение глубокой пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень 1,0×1,5×1,5 от края реберной дуги. Край печени безболезненный. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание со слов мамы снижено, безболезненное, в условиях отделения в памперсе моча накапливалась в малом объеме. Стула с утра не было. Менингеальных и очаговых знаков нет. Костно-суставная система без видимой патологии.

18.10.2022 в мазках со слизистой оболочки методом ПЦР определено наличие РНК

коронавируса ТОРС (SARS-CoV-2). Также проведено исследование на другие вирусные инфекции (табл.1).

Во время лечения в условиях ОРИТ проводились комплексное обследование и наблюдение. Далее приведены наиболее значимые отклонения (табл. 2).

Показатели исследования крови на прокальцитонин были повышены и составили от 4,7 до 12,8 нг/мл. Отмечалось увеличение уровня Д-димера с 2570 до 751 нг/мл.

Увеличение количества лейкоцитов на протяжении всего периода наблюдения указывало на наличие воспалительного процесса. Пик лейкоцитоза 24 октября коррелировал с ухудшением состояния пациента.

Таблица 1

Определение генетического материала респираторных вирусов в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР

Дата исследования	РНК метавируса (Human Metapneumo virus)	РНК респираторно-синцитиального вируса (Human Respiratory Syncytial virus)	РНК риновирусов (Human Rhinovirus)	РНК коронавирусов 229E, OC43, NL63, HKUI (Human Coronavirus)	РНК вирусов парагриппа (Human Parainfluenza virus)	ДНК бокавируса (Human Bocavirus)	ДНК аденовируса (Human Adenovirus)
19.10.2022	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей пациента М.

Показатель	Норма	17.10.2022	24.10.2022	01.11.2022	05.11.2022
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,0-10,0	12,5	15,0	14,0	18,5
Гемоглобин, г/дл	13,5-17,5	10,0	18,0	17,0	19,5
Креатинин, мг/дл	0,6-1,2	0,9	1,1	1,2	1,5
С-реактивный белок, мг/л	<5,0	20,0	145,0	100,0	150,0
Лактат, ммоль/л	0,5-2,0	1,0	2,5	4,0	6,0
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	150-400	1150	1100	180	160

Снижение уровня гемоглобина свидетельствовало о развитии железодефицитного состояния, вероятно, вызванного с полиорганной недостаточностью и гемолизом. Увеличение уровня креатинина указывало на ухудшение функции почек в связи с нарастанием синдрома острого почечного повреждения. В анализе мочи наблюдалась выраженная протеинурия от 0,3 до 5 г/л.

Значительное повышение С-реактивного белка подтверждало наличие воспалительного процесса, типичного для тяжелых форм COVID-19. Увеличение уровня лактата указывало на развитие метаболического ацидоза и гипоксии. Снижение количества тромбоцитов свидетельствовало о тромбоцитопении, которая нередко развивается при вирусных инфекциях и может способствовать развитию геморрагических состояний.

Уровень ферритина был значительно повышен, что было связано с системным воспалением и нарастанием синдрома цитокинового шторма. Нарушения в уровнях электролитов указывало на развитие нарушений осмотического баланса и дегидратацию.

Наблюдались признаки цитолитического синдрома с повышением уровня печеночных трансаминаз АСТ до 7600.3 Ед/л и АЛТ до 3216.6 Ед/л, что свидетельствовало о повреждении печени.

При проведении динамического инструментального обследования нарастали признаки поражения легких. При проведении рентгенографии легких в первые дни госпитализации (18.10.2022, 19.10.2022) наблюдались рентгенологические признаки бронхита (рис.1; рис. 2), начиная с 21.10.2022 описаны врачом рентгенологом признаки правосторонней верхнедолевой пневмонии (рис. 3), а 24.10.2022 пневмония была двусторонняя полисегментарная, при этом не исключался ателектаз верхней доли правого легкого (рис. 4). В рентгенограмме легких от 25.10.2022 сохранялись признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с нарастанием отрицательной динамики в виде правостороннего плеврального выпота слева (рис. 5).

На рентгенологических снимках, проведенных в динамике 27.10.2022, наблюдалось ухудшение процесса до двустороннего плеврита

на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии (рис. 6), с нарастанием картины обширных инфильтративных изменений в виде респираторного дистресс-синдрома (на рентгенологических снимках от 30.10.2022 (рис. 7).



Рис.1 Обзорная рентгенография легких пациент М, 2022 г рождения, 18.10.2022



Рис.2 Обзорная рентгенография легких пациент М, 2022 г рождения, 19.10.2022



Рис.3 Обзорная рентгенография легких пациент М, 2022 г рождения, 21.10.2022

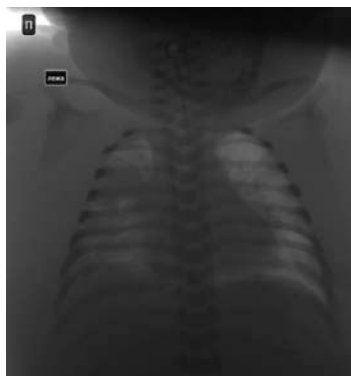


Рис.4 Обзорная рентгенография легких пациент М, 2022 г рождения, 24.10.2022



Рис.5 Обзорная рентгенография легких пациент М, 2022 г рождения, 25.10.2022



Рис.6 Обзорная рентгенография легких пациент М, 2022 г рождения, 27.10.2022

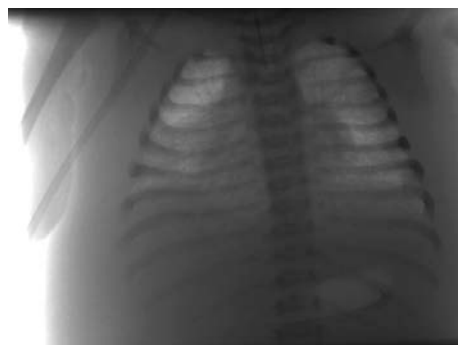


Рис.7 Обзорная рентгенография легких пациент М, 2022 г рождения, 30.10.2022

На ЭХО-КГ описан врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки (открытое овальное отверстие). На ЭКГ картина наджелудочковой пароксизмальной тахикардии. Синдром Вольфа-Паркинсона –Уайта.

При проведении нейросонографии определялись УЗ-признаки диффузных ишемических изменений, отека головного мозга, паренхиматозного кровоизлияния в лобной доле справа, внутрижелудочковое кровоизлияние слева.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек определяются УЗ-признаки диффузных изменений печени, реактивных изменений стенок желчного пузыря, асцита, а также УЗ-признаки диффузных изменений паренхимы почек. УЗИ плевральных полостей провести было сложно из-за выраженного отека подкожно жировой клетчатки.

На протяжении всего периода госпитализации в ОРИТ ГБУЗ РКИБ пациент находился под наблюдением специалистов ГБУЗ Республиканского кардиологического центра (ГБУЗ РКЦ), дежурных реаниматологов ГБУЗ Республиканской детской клинической больницы г. Уфы, с которыми врачи-инфекционисты ежедневно согласовывали лечение и обследование посредством оперативно-диспетчерской службы. Проведены консилиумы совместно с сотрудниками кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Неоднократно проводились телемедицинские консультации с ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В процессе лечения использовались антикоагулянты, антибиотики, кортикостероиды и поддерживающая терапия. Несмотря на все усилия медиков, состояние пациента продолжало ухудшаться. Повышение воспалительных маркеров и снижение иммунных клеток указывали на активный инфекционный процесс и истощение иммунитета. Летальный исход наступил при нарастании признаков полиорганной недостаточности на фоне респираторного-дистресс синдрома.

Заключительный (посмертный) диагноз:

Основной: коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован ПЦР от 18.10.22, крайне тяжелая форма.

Сопутствующий: нарушение ритма сердца (непрерывно-рецидивирующая наджелудочковая тахикардия). Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. Врожденный порок сердца: межпредсердное сообщение – открытое овальное окно.

Осложнение: двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония тяжелой степени. Дыхательная недостаточность III степени (ИВЛ с 18.10.2022). Состояние после сердечно-легочной реанимации (18.10.2022 21:50 – 21:55, 18.10.2022 22:22-22:34; 19.10.2022 18:45-18:53). Недостаточность кровообращения 2А. Легочная гипертензия. Анасарка. Острая сердечно-легочная недостаточность. Отек головного мозга. Отек легких. Острый респираторный дистресс-синдром. Полиорганная недостаточность: острое почечное повреждение, реактивный ишемический гепатит, ДВС-синдром. Внутривенное кровоизлияние со вторичной ишемизацией. Желудочно-кишечное кровотечение. Синдром системной воспалительной реакции на фоне вторичного иммунодефицита.

Проведенное патологоанатомическое исследование подтвердило развитие данной патологии на фоне врожденного порока сердца.

Заключение

Данный клинический случай иллюстрирует тяжелое течение COVID-19 у младенца с врожденным пороком сердца. Исследования показали, что у младенцев с врожденными пороками сердца риск тяжелого течения COVID-19 значительно выше [3], так как врожденные пороки сердца и нарушения сердечного ритма, значительно ухудшают прогноз при заболевании [7] [8].

Необходимы дальнейшие исследования для определения факторов риска и оптимальных стратегий лечения у данной группы пациентов. Ранняя диагностика и своевременное лечение являются ключевыми для улучшения исходов у детей, страдающих от COVID-19.

Сведения об авторах статьи:

Тавабилов Рустам Рашитович – ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rustam750i@mail.ru

Валиуллина Альфия Ягфаровна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Абрашина Надежда Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

- Alvares, PA. SARS-CoV-2 and Respiratory Syncytial Virus Coinfection in Hospitalized Pediatric Patients / PA. Alvares // *Pediatr Infect Dis J.* – 2021 Apr 1. – Vol. 40(4). – P. e164-e166. doi: 10.1093/INF.0000000000003057. PMID: 33464015.
- Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста / М.А. Шамаева [и др.] // *Детские инфекции.* – 2021. – № 20(2). – С. 5-9. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9>
- Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review / M. Rodriguez-Gonzalez [et al.] // *World J Clin Cases.* – 2020, Nov 6. – Vol. 8(21). – P. 5250-5283. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5250. PMID: 33269260; PMCID: PMC7674714.
- National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Perspectives and Lessons Learned / RM Gulick [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2024 Nov. – Vol. 177(11). – P. 1547-1557. doi: 10.7326/ANNALS-24-00464. PMID: 39348691.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. 13 March 2020. [Электронный ресурс] URL: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus\(ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus(ncov)).
- Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) / Ю.С. Александрович [и др.] // *Педиатрическая фармакология.* – 2020. – № 2. – С. 103-118. doi: 10.15690/pf.v17i2.2096.
- Lee, WT. Congenital heart disease and arrhythmia disorders in newborns with congenital diaphragmatic hernia: a 23-year experience at a UK university pediatric surgical centre / WT Lee, CS Kwok, PD. Losty // *Pediatr Surg Int.* – 2024 Dec 19. – Vol. 41(1). – P. 32. doi: 10.1007/s00383-024-05927-2. PMID: 39694918; PMCID: PMC11655576.
- Arrhythmias in adults with congenital heart disease and heart failure / Francis Bessière [et al.] // *Heart Rhythm O2.* – 2021. – Vol. 2, N 6, Part B. – P. 744-753 <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.10.005>.

REFERENCES

1. Alvares PA. SARS-CoV-2 and Respiratory Syncytial Virus Coinfection in Hospitalized Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Apr 1;40(4):e164-e166. (in Engl) doi: 10.1097/INF.0000000000003057. PMID: 33464015.
2. Shakmaeva M.A., Chernova T.M., Timchenko V.N., Nachinkina T.A., Tetyushin K.V., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bulina O.V., Afanasyeva O.I. Features of a new Coronavirus infection in children of different ages. *CHILDREN INFECTIONS*. 2021;20(2):5-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9>
3. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases*. 2020 Nov 6;8(21):5250-5283. (in Engl) doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5250. PMID: 33269260; PMCID: PMC7674714.
4. Gulick RM, [et al.]; National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Perspectives and Lessons Learned. *Ann Intern Med*. 2024 Nov;177(11):1547-1557. (in Engl) doi: 10.7326/ANNALS-24-00464. Epub 2024 Oct 1. PMID: 39348691.
5. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. 13 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)). (in Engl)
6. Alexandrovich Yu.S., Baibarina E.N., Baranov A.A. and others. Management of children with a disease caused by a new coronavirus infection (SARS-CoV-2). *Pediatric pharmacology*. 2020; 2:103–118. (in Engl) doi: 10.15690/pf.v17i2.2096.
7. Lee WT, Kwok CS, Losty PD. Congenital heart disease and arrhythmia disorders in newborns with congenital diaphragmatic hernia: a 23-year experience at a UK university pediatric surgical centre. *Pediatr Surg Int*. 2024 Dec 19;41(1):32. (in Engl) doi: 10.1007/s00383-024-05927-2. PMID: 39694918; PMCID: PMC11655576.
8. Francis Bessière, Blandine Mondésert, Marie-A Chaix, Paul Khairy, Arrhythmias in adults with congenital heart disease and heart failure, *Heart Rhythm O2*. 2021;2(6, Part B):744-753 (in Engl) <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.10.005>.

УДК 617:355.424.8:616-001.46-089

© Коллектив авторов, 2025

Ю.И. Бровко¹, С.А. Исламов², В.М. Тимербулатов²,
В.В. Викторов², Ю.В. Гриценко¹, А.И. Спинко¹, В.У. Сатаев³
**КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ С НЕРАЗОРВАВШИМИСЯ БОЕПРИПАСАМИ,
ОБНАРУЖЕННЫМИ ВНУТРИ ТЕЛА РАНЕНЫХ,
В ПРАКТИКЕ ВЫЕЗДНОГО ВОЕННОГО ГОСПИТАЛЯ**

¹ФГКУ «39 отдельный медицинский отряд (аэромобильный)

воздушно-десантных войск» Минобороны России

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России, г. Казань

Представляем два клинических случая диагностики и извлечения неразорвавшихся боеприпасов из тел военнослужащих Вооруженных Сил в военно-полевом госпитале воздушно-десантных войск (ВДВ) Министерства обороны России. До проведения нами специальной военной операции в доступной литературе мы нашли описание не более 36 случаев попадания неразорвавшихся взрывчатых боеприпасов в тело человека. Мы наблюдали двух раненных бойцов, которые поступили в наш госпиталь с неразорвавшимися взрывчатыми снарядами средств поражения. При этом в обоих случаях были выявлены – неразорвавшиеся боеприпас ВОГ (выстрел осколочный гранатомётный) и 30-миллиметровый снаряд, локализованные в мягких тканях грудной клетки и бедра соответственно.

Подобная клиническая ситуация требует принятия срочных мер по извлечению боеприпаса и недопущения его детонации в целях сохранения жизни раненого, а также безопасности медицинского персонала. Удаление неразорвавшегося боеприпаса из тела человека требует тщательной подготовки, соблюдения мер безопасности и защитного снаряжения, которые могут помешать моторным навыкам и сковывать действия хирургов во время операции. Следует отметить, что медицинский персонал также подвергается сильнейшему психо-эмоциональному стрессу, что требует от операционной бригады мужества, выдержки, а также специальных знаний в минно-взрывном деле.

Ключевые слова: специальная военная операция, военно-полевой госпиталь, транспортировка, неразорвавшийся боеприпас, инородное тело, извлечение снаряда, хирургическая безопасность.

Yu.I. Brovko, S.A. Islamov, V.M. Timerbulatov,
V.V. Viktorov, Yu.V. Gritsenko, A.I. Spinko, V.U. Sataev
**CLINICAL SITUATIONS INVOLVING UNEXPLODED ORDNANCE
FOUND INSIDE THE BODIES OF WOUNDED INDIVIDUALS
IN THE PRACTICE OF A FIELD MILITARY HOSPITAL**

The paper presents two clinical cases involving the diagnosis and extraction of unexploded ordnance from the bodies of servicemen in the field hospital of the Russian Airborne Forces under the Ministry of Defense of the Russian Federation. Prior to the special military operation, no more than 36 cases of unexploded explosive munitions penetrating the human body had been described in available literature. We observed two wounded soldiers admitted to our hospital with unexploded ordnance – an unexploded grenade launcher fragmentation round and a 30-mm projectile, located in the soft tissues of the chest and thigh, respectively.

Such a clinical scenario requires urgent measures to remove the munition while preventing detonation to save the wounded soldier's life and ensure the safety of medical personnel. Extracting an unexploded munition from a human body demands meticulous preparation, strict adherence to safety protocols, and the use of protective gear, which may hinder motor skills and restrict surgeons' movements during the operation. It is also worth noting that medical personnel endure extreme psychological and emotional stress. This requires the surgical team to demonstrate courage, composure, and specialized knowledge in mine-explosive engineering.

Key words: special military operation, field military hospital, transportation, unexploded ordnance, foreign body, projectile removal, surgical safety.

Наличие неразорвавшихся боеприпасов у раненного бойца ставит перед хирургом ряд уникальных профессиональных и эмоциональных задач. Этот вид ранения встречается редко, но в подобной клинической ситуации возникает серьезная опасность не только для самого раненного, но и медицинского персонала. Основные принципы оказания первой медицинской помощи и дальнейшее удаление боеприпаса из тела раненого обуславливают сведению к минимуму движений, проведение экстренных диагностических мероприятий, а также немедленную изоляцию пациента. Удаление неразорвавшихся боеприпасов является смертельно опасной процедурой для раненого. Эту процедуру должен выполнять специально подготовленный медперсонал.

В мировой практике известны 36 случаев ранений неразорвавшимися взрывчатыми боеприпасами. Из числа раненых 4 человека умерли от травм, несовместимых с жизнью, до извлечения боеприпаса, а у оставшихся 32 раненных удалось извлечь неразорвавшиеся боеприпасы. У 18 пациентов ранение затронуло конечности, у 13 – туловище, у 4 – голову и шею. Авторы этих сообщений отмечают, что в основном (51%) это были неразорвавшиеся 40-миллиметровые снаряды. Не было выявлено ни одного случая, при котором снаряд разорвался бы во время транспортировки и предоперационной подготовки раненого или оперативного вмешательства [1].

Первый клинический случай описан в газете «Красная звезда» (1942 г.) во время Великой Отечественной войны. Мина, пробив правое плечо и раздробив кость, застряла в мышцах плеча красноармейца. Военврачу 3-го ранга М.Б. Пахману проводившему операцию пришлось быть и хирургом, и сапером одновременно [7,8] (рис. 1).



Рис. 1. Статья в газете «Красная звезда» об уникальной операции

В 1988 г. уникальную операцию провел хирург Юрий Воробьев (рис. 2). Тогда врачам госпиталя также пришлось извлекать из тела раненного рядового неразорвавшийся ВОГ (выстрел осколочный гранатомётный) от гранатомета [5,6].



Рис. 2. Врач-хирург Ю. Воробьев в специальном обмундировании перед операцией (1988 г.)

Аналогичную операцию по извлечению застрявшего в лопатке неразорвавшегося ВОГ при ранении в спину в 2012 г. провели медики Тоцкого военного госпиталя [9].

После начала специальной военной операции (СВО) военные врачи Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка в 2023 г. обнаружили в теле раненого военнослужащего боеприпас от автоматического гранатомета. Уникальное и технически сложное хирургическое вмешательство провел подполковник медицинской службы Д. Ким [10,11].

Врачи военно-морского клинического госпиталя им. Н.И. Пирогова в Севастополе также удалили из бедра участника СВО неразорвавшуюся осколочную гранату ВОГ [12].

Клинические наблюдения. Представляем наши собственные наблюдения при ранениях неразорвавшимися боеприпасами.

Клиническая ситуация №1. В передовой медицинский госпиталь в п. Первомайском (ЛНР) 20.07.23 г. был доставлен боец, раненый в грудь. Зарегистрировано, что боеприпас ВОГ застрял и визуализировался в грудной клетке справа (рис. 3). Медицинским персоналом госпиталя была выполнена обзорная рентгенография органов грудной клетки (рис. 4), экстренно оповещены командование и саперы. В соответствии с имеющимися приказами и инструкциями, была срочно отправлена машина скорой медицинской помощи со специальной бригадой из военно-полевой госпиталя воздушно-десантных войск (ВДВ) Министерства обороны России, осуществившей транспортировку раненого в военно-полевую госпиталь. Кроме того, были приняты все меры безопасности по недопу-

щению детонации боеприпаса в целях сохранения жизни раненого и медицинского персонала. Подготовлена операционная и под общим обезболиванием с соблюдением асептики и антисептики ВОГ был успешно извлечен из тела военнослужащего (рис. 5).



Рис. 3. Ранение грудной клетки справа, стрелкой указан неразорвавшийся боеприпас

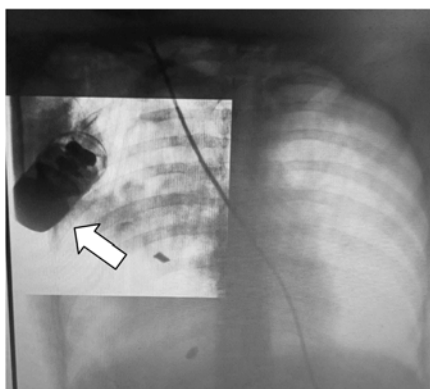


Рис. 4. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, стрелкой указан неразорвавшийся боеприпас



Рис. 5. В руках хирурга извлечённый неразорвавшийся ВОГ

Оперативное вмешательство закончили восстановлением анатомических взаимоотношений области раны.

Клиническая ситуация № 2 произошла через несколько дней («закон парных случаев»). 23.07.2023 г. в выездной военный госпиталь ВДВ МО России поступил тяжело раненный военнослужащий. В ходе рентгенологического исследования было выявлено инородное тело (неразорвавшийся 30-миллиметровый снаряд) в области верхней трети мягких тканей левого бедра (рис 6).

Тотчас же после доклада вышестоящему командованию, принятия мер безопасности и

предотвращения детонации боеприпаса принято решение о дальнейшей тактике. С соблюдением техники безопасности работы с взрывчатыми веществами была проведена КТ пострадавшей конечности (рис. 7). Организовано оцепление периметра операционной, вызвана саперная группа, медицинская бригада была снабжена средствами индивидуальной бронезащиты (рис. 8).



Рис. 6. Обзорная рентгенограмма таза и верхней трети бедер, стрелкой указан неразорвавшийся боеприпас

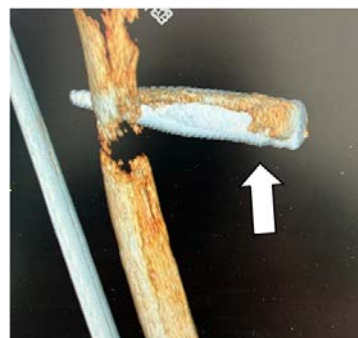


Рис. 7. Компьютерная томограмма, 3D-реконструкция, стрелкой указан неразорвавшийся боеприпас



Рис. 8. Военные хирурги и анестезиологи, саперы перед извлечением неразорвавшегося боеприпаса

Под общим обезболиванием произведен разрез длиной 7-8 см и с соблюдением мер предосторожности послойно верифицирован сосудисто-нервный пучок, выделен снаряд, осторожно извлечен и передан саперам. Произведена первичная хирургическая обработка раневого канала, установлен дренаж, наложены наводящие швы и асептическая повязка.

Следует отметить, что хирургический опыт и безукоризненная работа всей операционной бригады позволили не только быстро и безопасно извлечь инородное тело, но и сохранить сосудисто-нервный пучок, избежать

массивной кровопотери, что определило сохранение главной функции нижней конечности раненого (рис. 9). Однако после извлечения в предоперационной произошел несанкционированный взрыв боеприпаса, в результате получили ранения военные медики и саперы. Всем пострадавшим оказана медицинская помощь, и они продолжают выполнять боевые задачи в зоне СВО.

В обоих случаях отмечается успешное излечение раненных военнослужащих.



Рис. 9. Извлечение инородного тела из бедра раненого, стрелкой указан неразорвавшийся боеприпас

Наличие неразорвавшихся боеприпасов в телах у пациента ставит хирурга перед уникальными эмоциональными и техническими проблемами [1]. Неразорвавшиеся боеприпасы в теле человека встречаются редко, но они представляют серьезную опасность не только для самого раненого, но и для медицинского персонала. Основные принципы оказания медицинской помощи и дальнейшее удаление боеприпаса, включают определение типа устройства с помощью рентгенографии, сведению к минимуму движений и изоляцию пациента от персонала больницы и других пациентов. Раннее выявление этой угрозы и привлечение саперов по обезвреживанию взрывоопасных предметов имеют первостепенное значение для безопасного и успешного ведения операции [2]. Боеприпас, попадая в тело человека, не детонирует, а застревает внутри него. Удаление неразорвавшихся боеприпасов сопровождается высоким смертельным риском для медперсонала и самого раненого.

Причинами несрабатывания боеприпасов являются: дефекты снаряжения боеприпаса, наличие дефектов во взрывателе, качество используемого взрывчатого вещества, недостаточная кинетическая энергия снаряда, конструктивные и производственные недостатки взрывателей и их узлов, нарушении сроков хранения, транспортировки боеприпасов [3,4]. Зачастую это и определяет время от момента получения ранения до хирургического вмешательства.

Любой инородный материал, находящийся в ране, вступает в реакцию с биологической активной средой организма, в частности с кровью (плазмой), что определяет процесс окисления металлических элементов боеприпаса, а агрессивное воздействие на него может спровоцировать разрушение взрывателя и детонацию взрывчатого вещества. Вероятно, детонация боеприпаса после удаления снаряда из тела раненого бойца в нашем случае могла возникнуть из-за агрессивных свойств органической среды организма на инородное тело (снаряд). Все это требует изучения особенностей таких ранений на экспериментальных моделях в специальных лабораторно-клинических условиях с соблюдением мер предосторожности.

Выводы

1. Действия медицинского персонала и саперов позволили минимизировать выполнение хирургических повреждений тканей у раненого в ходе диагностического поиска и извлечения снаряда, а также сохранить сосудисто-нервный пучок, избежать кровопотери.
2. Удаление неразорвавшегося боеприпаса из тела человека требует тщательной подготовки с соблюдением мер безопасности и защитного снаряжения, которые могут вызывать действия хирургов во время операции.
3. В процессе извлечения неразорвавшегося боеприпаса медперсонал подвергается сильнейшему психо-эмоциональному стрессу в связи со смертельной опасностью не только для раненого, но и сотрудников операционной бригады, что требует от медиков выдержки, мужества и знаний в области минно-взрывного дела.

Сведения об авторах статьи:

Бровко Юрий Игоревич – гвардии подполковник медицинской службы, начальник отряда ФГКУ «39 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) воздушно-десантных войск» Минобороны России.

Исламов Салават Ахметнурович – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. Тел. 8(347)272-11-60. E-mail: islamovsalavat@rambler.ru.

Тимербулатов Виль Мамитович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой хирургии и эндоскопии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. Тел. 8(347)272-11-60. E-mail: bashsmu@yandex.ru.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3.

Гриценко Юрий Владимирович – гвардии майор, начальник хирургического отделения (медицинского усиления) ФГКУ «39 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) воздушно-десантных войск» Минобороны России.

Спинко Алексей Игоревич – гвардии капитан медицинской службы, старший ординатор хирургического отделения (медицинского усиления) ФГКУ «39 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) воздушно-десантных войск» Минобороны России.

Сатаев Валерий Уралович – д.м.н., профессор кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бултерева, 36. E-mail: sataev.valery@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lein, B., Holcomb, J., Brill, S., Hetz, S., Mc Crorey, T. Removal of unexploded ordnance from patients: a 50-year military experience and current recommendations. *Military Medicine* – 1999: Vol 164 Index. – URL: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10091487> (дата обращения: 03.04.2025).
2. Howell, C.M., Sontgerath, J.S., Simonet, L.B. Unexploded Ordnance in an Expectant Patient: A Case Report. *Military Medicine* – 2016 Mar;181(3):e302-5. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926759> (дата обращения: 04.04.2025).
3. Козлов, В.И. Основные причины нештатного действия боеприпасов и возможные способы их устранения // Наука и образование. МГТУ им. И.Э. Баумана / Электронный научно-технический журнал. – 2013. – № 5. – URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-prichiny-neshtatnogo-deystviya-boeprizasov-i-vozmozhnye-sposoby-ih-ustraneniya> (дата обращения: 04.04.2025).
4. Генкин, Ю.В., Павлов, Я.О., Преображенская, М.А. Конструкция артиллерийских выстрелов: учебное пособие / Ю.В. Генкин. – СПб.: Балт. гос. тех. ун-т. – 2013. – С. 6.
5. Мельников, А. Рассказ хирурга-сапера. Как удаляли взведенную гранату из раненого солдата / А. Мельников // Газета «Аргументы и факты». – 2022. – 29 нояб. – URL: https://aif.ru/society/people/rasskaz_hirurga-sapera_kak_udalyali_vzvedennuyu_granatu_iz_ranenogo_soldata (дата обращения: 04.04.2025).
6. Липкович, И. Редчайший случай в хирургии / И. Липкович // Газета «Красная звезда». – 1942. – 19 фев. – URL: <https://0gnev.livejournal.com/459129.html> (дата обращения: 04.04.2025).
7. Потехина, А. С наградой! / А. Потехина // «Красная звезда». – 2012. – 25 янв. – URL: http://old.redstar.ru/2012/01/25_01/2_03.html (дата обращения: 04.04.2025).
8. Врачи удалили из груди военного неразорвавшийся боеприпас. – 2022. – 10 нояб. – URL: <https://news.ru/russia/vrachi-udalili-iz-grudi-voennogo-nerazorvavshijsya-boeprizas/> (дата обращения: 04.04.2025).
9. Врачи Госпиталя провели уникальную операцию. – 2022. – 25 нояб. – URL: <https://2cvkg.ru/novosti/vrachi-gospitalya-proveli-unikalnuyu-operacziyu.html> (дата обращения: 04.04.2025).
10. Врачи извлекли неразорвавшийся снаряд из бедра участника спецоперации. – 2023. – 29 нояб. – URL: <https://ren.tv/news/v-rossii/1166958-vrachi-vytashchili-nerazorvavshijsia-snariad-iz-bedra-uchastnika-spetsoperatsii> (дата обращения: 04.04.2025).
11. Опыт Советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945. Ч. 4: Патология огнестрельных ранений и повреждений. Общие данные по патологии огнестрельных ранений и повреждений / ред. И. В. Давыдовский. – М.: Медгиз, 1952. – 544 с.
12. Полисадо, Л.Р., Кадол, С.Н., Ермакова, Т.И., Казимирова, Л.А. Кислотно-основное состояние организма: лабораторно-клинические аспекты: Практическое пособие для врачей. – Гомель: ГУ «РНИЦ РМИЭЧ», 2022. – С. 4.

REFERENCES

1. Lein B, Holcomb J, Brill S, Hetz S, Mc Crorey T. Removal of unexploded ordnance from patients: a 50-year military experience and current recommendations. *Mil Med.* 1999;164:Index. Available from: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10091487> (Accessed: 2025 Apr 03) (in Engl).
2. Howell CM, Sontgerath JS, Simonet LB. Unexploded ordnance in an expectant patient: a case report. *Mil Med.* 2016 Mar;181(3):e302-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926759> (Accessed: 2025 Apr 04) (in Engl).
3. Kozlov VI. Osnovnye prichiny neshtatnogo dejstviya boeprizasov i vozmozhnye sposoby ih ustraneniya (Main causes of abnormal functioning of munitions and possible ways to eliminate them). *Nauka i obrazovanie. MG TU im. I.E. Bauman. Jelektronnyj nauchno-tehnicheskij zhurnal.* 2013;5. Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-prichiny-neshtatnogo-deystviya-boeprizasov-i-vozmozhnye-sposoby-ih-ustraneniya> (Accessed: 2025 Apr 04) (in Russ).
4. Genkin YuV, Pavlov YaO, Preobrazhenskaya MA. Konstrukcija artillerijskih vystrelov: uchebnoe posobie (Design of artillery shells: a training manual). St. Petersburg; 2013:6 (in Russ).
5. Melnikov A. Rasskaz hirurga-sapera. Kak udaljali vzvedennuju granatu iz ranenogo soldata (A sapper surgeon's story: how we removed a live grenade from an injured soldier). *AIF.* 2022 Nov 29. Available from: https://aif.ru/society/people/rasskaz_hirurga-sapera_kak_udalyali_vzvedennuyu_granatu_iz_ranenogo_soldata (Accessed: 2025 Apr 04) (in Russ).
6. Lipkovich I. Redchajshij sluchaj v hirurgii (A rare case in surgery) *Krasnaja zvezda.* 1942 Feb 19. Available from: <https://0gnev.livejournal.com/459129.html> (Accessed: 2025 Apr 04) (in Russ).
7. Potehina A. S nagradoj! (With a medal!) *Krasnaja zvezda.* 2012 Jan 25. Available from: http://old.redstar.ru/2012/01/25_01/2_03.html (Accessed: 2025 Apr 04) (in Russ).
8. Vrachi udalili iz grudi voennogo nerazorvavshijsja boeprizas (Doctors removed an unexploded munition from a soldier's chest). 2022 Nov 10. Available from: https://news.ru/russia/vrachi-udalili-iz-grudi-voennogo-nerazorvavshijsya-boeprizas/?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop (Accessed: 2025 Apr 04) (in Russ).
9. Vrachi Gospitalja proveli unikal'nuju operaciju (Doctors at the hospital performed a unique operation). 2022 Nov 25. Available from: <https://2cvkg.ru/novosti/vrachi-gospitalya-proveli-unikalnuyu-operacziyu.html> (Accessed: 2025 Apr 04).
10. Vrachi izvlekli nerazorvavshijsja snarjad iz bedra uchastnika specoperacii (Doctors extracted an unexploded shell from the thigh of a special operation participant). 2023 Nov 29. Available from: <https://ren.tv/news/v-rossii/1166958-vrachi-vytashchili-nerazorvavshijsia-snariad-iz-bedra-uchastnika-spetsoperatsii> (Accessed: 2025 Apr 04).
11. Opyt Sovetskoj mediciny v Velikoj Otechestvennoj vojne 1941-1945: v 35-i t. (Experience of Soviet medicine in the Great Patriotic War 1941-1945: in 35 volumes). Smimov EI, editor. Moscow: Medgiz; 1952:544.
12. Polysad LR, Kadol SN, Ermakova TI, Kazimirova LA. Kislотно-Osnovnoe sostojanie organizma: laboratorno-klinicheskie aspekty (Acid-Base status of the body: laboratory-clinical aspects). Practical manual for doctors. Gomel; 2022:4.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.61-002.3

© В.Н. Павлов, В.А. Воробьев, В.А. Ананьев, 2025

В.Н. Павлов¹, В.А. Воробьев², В.А. Ананьев³

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРОСТАГЛАНДИНА E1 В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Иркутск

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул

Обзорная статья посвящена современным представлениям о преимуществах применения препаратов простагландина E1 в комплексном лечении больных с различными воспалительными и гнойно-деструктивными заболеваниями методом длительной внутриартериальной перфузии. Нами проведено изучение данных доступной литературы о преимуществе внутриартериального доступа лекарственных средств и основных терапевтических эффектах препаратов простагландинового ряда. Выявлены основные области применения ПГЕ1 в лечении больных с заболеваниями, связанными с ишемией тканей.

Основным механизмом формирования острого почечного повреждения любой этиологии является снижение почечного кровотока. Предметом изучения при деструктивных формах острого гнойного пиелонефрита является состояния почечной гемодинамики. В экспериментальных, а затем клинических исследованиях показан широкий круг механизмов действия ПГЕ1, многие из которых лежат в основе терапевтического эффекта препаратов простагландинового ряда.

Ключевые слова: острый гнойный пиелонефрит, почечная гемодинамика, регионарная инфузионная терапия, острое почечное повреждение, ишемия почки.

V.N. Pavlov, V.A. Vorobyov, V.A. Ananiev

THE USE OF PROSTAGLANDIN E1 IN THE TREATMENT OF PURULENT- INFLAMMATORY DISEASES

The review article is devoted to current ideas about the advantages of using prostaglandin E1 drugs in the complex treatment of patients with various inflammatory and purulent-destructive diseases by the method of long-term intra-arterial perfusion. The study of the available literature on the benefits of intra-arterial access of drugs and the main therapeutic effects of prostaglandin-type drugs was carried out. The main areas of application of PGE1 in the treatment of patients with diseases associated with tissue ischemia have been identified.

The main mechanism of formation of acute kidney injury of any etiology is decrease of kidney blood supply. The subject of study in destructive forms of acute purulent pyelonephritis is the state of renal hemodynamics. In experimental and then in clinical studies, a wide range of mechanisms of PGE1 action have been shown, many of which underlie the therapeutic effect of prostaglandin-type drugs.

Key words: acute purulent pyelonephritis, renal hemodynamics, regional infusion therapy, acute renal injury, renal ischemia.

Гнойно-воспалительные заболевания требуют обязательного хирургического вмешательства, так как ключевым моментом успешного лечения является санация гнойного очага [1]. Эффективность антибиотиков в борьбе с такими заболеваниями составляет лишь 15-20%, тогда как 80% успеха зависит от правильного и полного хирургического удаления гнойных тканей и обеспечения дренажа [2].

Вопрос о том, насколько эффективно организм усваивает лекарственные препараты, введенные внутривенно, остается предметом научных дискуссий [3-6].

За последние пять лет опубликован ряд клинических исследований, подтвердивших органопротективный и противовоспалительный потенциал простагландина E1 (ПГЕ1). Мета-анализ 20 рандомизированных исследований продемонстрировал достоверное снижение суточного креатинина (MD = -13,8 мкмоль/л) и 24-часовой протеинурии (MD = -0,79 г/сут) у больных гипертонической нефропатией при до-

бавлении препаратов простагландина E1 к стандартной терапии [37]. В многоцентровом исследовании (n = 103) применение ПГЕ1 после непосредственной ангиосомной реваскуляризации уменьшило частоту крупных ампутаций у пациентов с критической ишемией конечностей с 22 до 11% (p = 0,03) [37].

Эти данные подчеркивают актуальность дальнейшего изучения регионарного применения ПГЕ1 в хирургии гнойно-деструктивных процессов. Например, недавние исследования Гараева М.Р. с соавт. (2024) подтверждают перспективность эндоваскулярного применения лекарственных средств [9].

Внутриартериальное введение лекарств, в отличие от внутривенного, имеет ряд преимуществ. Во-первых, оно обеспечивает более точное попадание препарата в пораженную область, что увеличивает создавая там высокую концентрацию лекарства. Во-вторых, лекарство обходит такие «фильтры», как печень, почки и легкие, что снижает риск си-

стемной (общей) токсичности и побочных эффектов для всего организма. Наконец, внутриартериальное введение уменьшает нагрузку на лёгкие, снижая вероятность развития отёка лёгких при введении больших объёмов лекарственного раствора [7,8,10].

Механизм действия препаратов ПГЕ1

Ключевым эффектом простагландина Е1 является выраженная вазодилатация: алпростадил повышает уровень цАМФ в сосудистой стенке, что приводит к расслаблению гладких мышц артериол и прекапиллярных сфинктеров и, как следствие, к расширению сосудов и усилению локального кровотока [10]. Улучшение микроциркуляции сопровождается снижением периферического сосудистого сопротивления и повышением доставки кислорода и питательных веществ в ишемизированные ткани [11]. Помимо вазодилатации простагландин Е1 оказывает дезагрегационное действие на форменные элементы крови, ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов, что препятствует внутрисосудистому тромбообразованию [11,13].

Простагландин Е1 (ПГЕ 1) повышает пластичность эритроцитов и снижает их склонность к агрегированию, что в совокупности улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию в капиллярах. Он также усиливает фибринолиз, предотвращая образование фибриновых микротромбов, подавляет избыточную активность лейкоцитов: снижает их адгезию к эндотелию, высвобождает лизосомальные ферменты и активные формы кислорода [14,15]. За счёт этого уменьшается повреждение тканей, вызванное нейтрофильным воспалительным каскадом, и ограничивается объем повреждения при гнойно-деструктивном процессе. Исследованиями доказано, что системное введение ПГЕ1 способно тормозить нейтрофил-зависимое иммунное повреждение тканей и выделение провоспалительных медиаторов [14].

Таким образом, ПГЕ1 одновременно действует как вазодилататор, антиагрегант и ангиопротектор, обладая к тому же выраженными иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами. При использовании ПГЕ1 отмечено снижение выраженности ишемического повреждения органов за счет увеличения органного кровотока и уменьшения цитотоксического воздействия воспалительных клеток [16]. Данные эффекты обосновывают применение ПГЕ1 в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний, особенно осложнённых локальной ишемией тканей.

Механизм действия – уточнение молекулярных путей

Показано, что сосудорасширяющий эффект ПГЕ1 реализуется преимущественно через активацию EP2/EP4-рецепторов с последующим ростом внутриклеточного цАМФ и снижением концентрации Ca^{2+} в гладкомышечных клетках [38]. Одновременно у эндотелия уменьшается экспрессия молекул адгезии VCAM-1/ICAM-1, что снижает лейкоцитарную инфильтрацию ткани и усиливает её перфузию.

Побочные эффекты, их частота и минимизация риска

Как и любое мощное вазоактивное средство, ПГЕ1 может вызывать побочные реакции, связанные преимущественно с его системным вазодилатирующим и гемодинамическим действиями. По данным клинических наблюдений, наиболее частыми побочными эффектами при инфузионном введении ПГЕ1 являются приливы крови к лицу – у 10% пациентов; брадикардия – около 7% случаев; артериальная гипотензия – примерно у 4% пациентов; тахикардия – у 3% пациентов, вероятно компенсаторная реакция на падение давления; диарея – у 2% (вазодилатация в ЖКТ и прямое влияние ПГЕ1 на моторику кишечника); периферические отёки – в 1% случаев вследствие повышенной сосудистой проницаемости, задержки жидкости. Стратегии минимизации риска включают тщательный мониторинг гемодинамики и медленную титрацию дозы. Рекомендуется проводить инфузию под контролем артериального давления и пульса, особенно в первые часы и при повышении дозы. Для профилактики ортостатической гипотензии больному обеспечивают горизонтальное положение во время введения препарата. При контролируемом введении ПГЕ1 считается достаточно безопасным [17].

Сравнение различных путей введения ПГЕ1

Простагландин Е1 может применяться разными путями. Выбор маршрута введения существенно влияет на эффективность и профиль безопасности терапии. В контексте лечения системных воспалительных процессов и улучшения регионарного кровотока преимущественно рассматриваются внутриартериальный и внутривенный пути введения, а пероральный путь для данного препарата практически не используется из-за фармакокинетических ограничений.

Внутриартериальная инфузия обеспечивает целенаправленную доставку ПГЕ1 непосредственно в артериальный бассейн по-

раженного органа или конечности. Это позволяет создать высокую локальную концентрацию препарата в ишемизированных тканях при относительно низком системном уровне. Клинические исследования при ишемии конечностей показали, что непрерывная внутриартериальная инфузия ПГЕ1 вызывает значительно более выраженное увеличение кожной температуры и кровотока в поражённой конечности по сравнению с внутривенной инфузией [18]. Важно, что регионарное введение препарата не вызывает феномена «обкрадывания» – перераспределения крови в ненужные зоны. Отмечено, что при инфузии в артерию ноги температура пальцев стопы не снижается, тогда как при системном введении у трети пациентов наблюдалось падение температуры пальцев (признак уменьшения периферической перфузии) [18].

Таким образом, внутриартериальный путь оптимален для локализованных процессов (например, острый гнойный пиелонефрит с ишемией почки, диабетическая гангрена стопы, тяжёлый панкреонекроз), при которых необходимо максимально улучшить кровоснабжение именно поражённого участка.

Внутривенный путь для ПГЕ1 более прост в реализации и широко применяется для системного воздействия простагландином Е1 (например при лечении легочной гипертензии новорождённых или для общей вазодилатации). Однако при внутривенном введении ПГЕ1 быстро метаболизируется (период полураспада всего 5–10 минут) главным образом в легких, что требует постоянной инфузии для поддержания эффекта [19]. Системная инфузия приводит к расширению сосудов по всему организму, поэтому доля препарата, достигающего конкретный орган, меньше, чем при внутриартериальном введении [20]. Внутривенный ПГЕ1 улучшает общую перфузию тканей и может оказывать иммуномодулирующий эффект системно. Но дозы при системном введении ограничены из-за риска гипотензии и обобщённых побочных явлений (головная боль, приливы, тахикардия и другие явления, возникающие чаще при в/в инфузии). В тех случаях, когда внутриартериальное введение по каким-то причинам невыполнимо, возможно применение внутривенной инфузии ПГЕ1 в умеренных дозах с тщательным мониторингом, что обеспечит часть полезных эффектов (противовоспалительных, дезагрегантных), хотя это в меньшей степени улучшит перфузию конкретного органа.

Пероральный путь для ПГЕ1 не получил развития, поскольку сам препарат при

приёме внутрь разрушается в желудочно-кишечном тракте и печени [21,22]. Таким образом, на сегодняшний день оральная форма простагландина Е1 в лечении гнойно-воспалительных заболеваний не используется.

Отдельно стоит упомянуть **локальные и инъекционные методы** применения ПГЕ1 в других областях: внутрикавернозные инъекции при эректильной дисфункции, интрауретральные формы, которые обеспечивают местный эффект (вазодилатация в кавернозных телах) и минимальную системную экспозицию [23]. При лечении инфекций такие методы не применимы, но упоминаются для полноты картины фармакокинетических возможностей препарата.

В целом, при выборе пути введения ПГЕ1 в лечении гнойно-воспалительных заболеваний предпочтение отдаётся регионарному (внутриартериальному) способу при наличии технической возможности, так как он обеспечивает целевой эффект и требует меньших доз препарата. Внутривенная инфузия служит альтернативой или дополнением для системного воздействия [24].

Применение метода в других областях медицины

Успехи применения ПГЕ1 при лечении гнойно-септических заболеваний стимулируют исследователей к его использованию в других областях медицины для улучшения микроциркуляции и контроля воспаления.

Нефрология. Показательно применение ПГЕ1 при остром почечном повреждении (ОПП) в отделениях реанимации: добавление простагландина Е1 к терапии острой почечной недостаточности у критически больных пациентов (в том числе на фоне сепсиса) коррелировало с более быстрым восстановлением диуреза и функции почек [25]. В исследовании у пациентов на непрерывной веновенозной гемофильтрации (CVVH) включение ПГЕ1 в схему лечения ускорило нормализацию диуреза (в среднем на $9,1 \pm 2,0$ суток против $10,6 \pm 2,5$ суток в контроле, $p < 0.05$) без достоверного увеличения частоты осложнений [26]. В контексте гнойно-воспалительных заболеваний почек, в том числе при остром гнойном пиелонефрите, регионарное внутриартериальное введение ПГЕ1 в почечную артерию рассматривается как перспективный способ повысить эффективность терапии. Улучшение кровотока в инфицированной почке способствует более высокому проникновению антибиотиков в паренхиму и ускоряет разрешение воспалительного процесса [27].

Таким образом, в нефрологии ПГЕ1

может найти применение не только при вазоренальных патологиях (эмболия почечной артерии), но и как адъювант при тяжелых инфекциях почек и при остром почечном повреждении различной этиологии, где его цитопротективные свойства защищают почечную паренхиму от ишемии.

Трансплантология. В трансплантационной медицине остро стоит проблема ишемическо-реперфузионного повреждения органов. Применение вазопротекторов - ПГЕ1 рассматривается как способ улучшить результаты пересадки [11]. В ретроспективном анализе пациентов после трансплантации печени инфузия ПГЕ1 назначалась при высоком уровне трансаминаз в раннем постоперационном периоде с целью «спасти» печень от повреждения. В отношении почечных трансплантатов результаты также обнадеживают: в ряде исследований выявлено, что введение ПГЕ1 после пересадки почки снижает риск задержки функции трансплантата (delayed graft function) [11]. У реципиентов трупной почки простагландин Е1 уменьшал потребность в диализе в ранние сроки после операции [28]. Не все исследования показали статистически значимые различия [29], но в целом простагландины рассматриваются как потенциальные дополнительные средства для улучшения исходов трансплантации органов.

Применение ПГЕ 1 в лечении различных воспалительных заболеваний

Так, ещё в 1976 – 1979 г.г. на кафедре госпитальной хирургии Саратовского медицинского института проводилось введение антибиотиков и антикоагулянтов (гепарин) через наружную сонную артерию при тяжёлых флегмонах шеи, карбункулах верхней губы и остеомиелитах челюстей [30]. Катетер в просвете артерии находился от 6 до 14 суток в зависимости от тяжести состояния больного. Отмечался выраженный положительный эффект в лечении данных больных. В 1998г., в Одесском государственном медицинском университете им. Н.И. Пирогова, проводилось селективное внутриартериальное введение препарата ПГЕ1 и малых доз антибиотика (имипенем) у 25 больных при лечении гнойных заболеваний стопы при сахарном диабете [31]. Проводилась катетеризация ветви заднеберцовой артерии с использованием микрососудистой техники. Положительный эффект от применения ПГЕ1 достигали из расчёта 0,2 мл на 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида 3 раза в сутки.

Технология длительной внутриартериальной инфузии нашла применение в военно-полевой хирургии. В 2010 году на кафедре

хирургических инфекций Института усовершенствования врачей, который является частью ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» (г. Москва) была проведена регионарная внутриартериальная инфузия. Этот метод использовался как компонент комплексного лечения огнестрельных ранений нижних конечностей, осложнённых инфекцией раны.

Пациентам (n = 51) с инфицированными огнестрельными ранениями нижних конечностей проводилась длительная внутриартериальная инфузия лекарств, направленная на борьбу с инфекцией. Результаты показали, что такой метод значительно ускоряет заживление ран и подавляет инфекции. Внутриартериальное введение лекарств обеспечивало их высокую концентрацию непосредственно в очаге инфекции [32].

В исследовании, проведенном в Красноярском государственном медицинском университете в 2012 году [33], 23 пациенткам с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки был применен комплексный органосохраняющий метод. Проводилась санация гнойного очага лапароскопическим доступом с применением длительной внутриартериальной инфузии гепарина и антибактериальных препаратов. Катетеризировалась внутренняя подвздошная артерия и катетер селективно устанавливался в маточную артерию. Длительность перфузии определялась данными объективного гинекологического статусов, в среднем составила до 5-7 суток. При анализе результатов было сделано заключение о том, что применение внутриартериальной перфузии в сочетании с лапароскопической санацией гнойного очага у больных с гнойными заболеваниями придатков позволяет добиться значительных положительных результатов у женщин репродуктивного возраста. В 2018 г., в Алтайском государственном медицинском университете проведено хирургическое лечение 60 больных с диагнозом острый панкреатит, в котором применяли локальную внутриартериальную реологическую терапию в чревную гастродуоденальную артерию и в некоторых случаях в селезеночную артерию [34]. В состав медикаментозного комплекса входили гепарин, антибактериальные препараты, пентоксифиллин. Был сделан вывод о том, что локальная антибактериальная и вазодилатирующая терапия в бассейне чревного ствола уменьшает частоту гнойного поражения железы и забрюшинной клетчатки. В 2022г., в Башкирском государственном медицинском университете получен патент на спо-

соб лечения распространённых гнойных перитонитов путём применения длительной внутриартериальной перфузии раствора «Мексикор» в дозе 250мг/100мл. Длительность курса лечения от 3 до 5 суток. Предлагаемый способ использован у 5 больных. Во всех случаях больные были выписаны в удовлетворительном состоянии. Данный метод позволил получить удовлетворительные результаты при лечении группы больных с сомнительным прогнозом при традиционном лечении [35].

Обсуждение

Длительная внутриартериальная инфузия ПГЕ1 зарекомендовала себя как перспективный метод адьювантной терапии в лечении тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний. Благодаря уникальному сочетанию вазодилатирующих, антиагрегантных и противовоспалительных эффектов, ПГЕ1 улучшает перфузию ишемизированных тканей и создает условия для более эффективного действия основного лечения (антибиотикотерапии, хирургической санации). Рассмотренные данные литературы свидетельствуют о том, что применение простагландина Е1 позволило повысить успешность лечения при острых гнойно-деструктивных процессах различной локализации – от острых пиелонефритов и панкреатитов до синдрома диабетической стопы [26,28]. Метод способствует более быстрому купированию воспаления, уменьшению масштабов некроза и в ряде случаев предотвращению радикальных операций (ампутаций, резекций органов).

Перспективы внедрения метода в клиническую практику представляются обнадеживающими. Уже накоплен положительный опыт использования ПГЕ1 в отдельных центрах и по мере распространения информации все больше специалистов проявляют интерес к этой технологии. Внедрение ПГЕ1 будет ускорено, если удастся сформировать четкие показания: вероятно, методика наиболее целесообразна при комбинации тяжелого гнойного процесса с локальной ишемией (пример – обструктивный пиелонефрит с нарушением почечного кровотока, ишемический фасцит, некротизирующий панкреатит). В таких случаях ПГЕ1 может стать стандартным компонентом комплексного лечения, наряду с хирургическим и антибактериальным. Кроме того, этот метод хорошо вписывается в концепцию органосберегающей терапии – при которой все усилия направлены на сохранение функционирующего органа пациента (почки, конечности и т.д.) и предотвращение инвали-

дизирующих вмешательств.

Современные данные о ПГЕ1 подтверждают мультиорганный протективный эффект препарата. Мета-анализ Fu et al. (2022) показал снижение риска прогрессирования нефропатии на 26 % (RR 0,74; 95 % ДИ 0,66–0,83) [36]. Исследование Somkereki et al. (2024) подчёркивает потенциал препаратов ПГЕ1 в профилактике контраст индуцированного ОПП, хотя авторами отмечается потребность в крупных клинических исследованиях [39]. В работе Alhewy et al. (2024) комбинированная терапия алпростадил + непрямая реваскуляризация улучшила показатели сохранности конечности (OR 0,42; $p = 0,02$) и ускорила эпителизацию язв [37]. Ретроспективное исследование в NICU ($n = 75$) показало, что «ультранизкие» дозы алпростадил $< 0,01$ мкг/кг/мин столь же эффективны для поддержания протока, как и стандартные, но реже вызывают апноэ и гипертермию [40]. Эти результаты согласуются с представленными нами клиническими наблюдениями и обосновывают включение ПГЕ1 в мультимодальные схемы лечения гнойно-воспалительных заболеваний, осложнённых ишемией.

Для того чтобы эта методика стала стандартом, необходима ее стандартизация и регламентация. Следует разработать протоколы лечения с указанием доз, скорости инфузии и длительности курса для разных ситуаций – это может быть оформлено в виде клинических рекомендаций профессиональных сообществ. Важным шагом станет регистрация показаний для ПГЕ1 в официальных инструкциях к препарату (в настоящее время во многих странах основной упор в инструкции – на лечение эректильной дисфункции и поддержание ОАП у новорождённых). Расширение показаний на гнойно-воспалительные заболевания и критическую ишемию облегчит юридическое использование метода. Необходимо наладить поставки и доступность препарата в стационарах, обеспечить отделения необходимым оборудованием для внутриартериальных инфузий.

Таким образом, применение препаратов ПГЕ1 при гнойно-воспалительных заболеваниях уже сейчас показывает убедительные результаты, а при дальнейших исследованиях и организационных усилиях может занять прочное место в стандартах лечения. Итогом внедрения данного метода станет снижение летальности и инвалидизации пациентов с тяжелыми инфекциями, сокращение длительности госпитализации и общая экономическая выгода для системы здравоохранения за счет более эффективного излечения сложных слу-

чаев. Следующие шаги – проведение масштабных клинических исследований, включение метода в клинические рекомендации и обучение врачей – позволят перевести эту перспективную технологию из разряда инновационных в разряд повседневной клинической практики, чтобы приносить пользу большему числу пациентов.

Заключение

Основным механизмом формирования острого почечного повреждения любой этиологии является снижение почечного кровотока. Предметом изучения при деструктивных формах острого гнойного пиелонефрита является состояние почечной гемодинамики. В экспериментальных, а затем клинических исследованиях показан широкий круг механизмов действия ПГЕ1, многие из которых лежат в основе терапевтического эффекта препаратов простагландинового ряда.

Регионарная инфузия ПГЕ1 достоверно улучшает микроциркуляцию и снижает частоту

органной осложнений при тяжёлых гнойно-деструктивных процессах. Оптимальный клинический эффект достигается при внутриартериальной доставке препарата в комбинации с адекватной антибиотикотерапией и хирургической санацией очага. Необходимы многоцентровые РКИ с прозрачными критериями исходов для стандартизации доз и длительности инфузии ПГЕ1 в хирургической практике.

Комплексный подход к восстановлению кровообращения в почке и улучшению доступа антибиотиков к паренхиме органа, демонстрирует свою высокую эффективность. Этот метод обеспечивает целенаправленное воздействие на каждый уровень сосудистой системы и тканей почки, затрагивая зоны с микроабсцессами. Данные литературы указывают на необходимость дальнейшего изучения методов внутриартериальной перфузии ПГЕ1 по восстановлению утраченного кровотока у пациентов с острым гнойным пиелонефритом.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой урологии и онкологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-92-31. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.
Воробьев Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: Denecer@yandex.ru.
Апаньев Владимир Александрович – к.м.н., зав. урологическим отделением №2 КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Адрес: 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1. Тел. 8(3852)689-811. E-mail: urologkbb@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Макаренко, Т.А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. Этиология, патогенез, клиника, принципы дифференцированной терапии: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Т.А. Макаренко – Новосибирск, 2013. – С. 4.
- Балакшина, Н.Г. Факторы риска развития гнойных воспалительных заболеваний придатков матки и аспекты хирургического лечения / Н.Г. Балакшина // Сибирский медицинский журнал (Томск) – 2009. – № 2. – С. 112-117.
- Зайцев, Р.М. Обоснование внутриартериальной терапии больных острым деструктивным панкреатитом в послеоперационном периоде: дисс. ... канд. мед. наук / Р.М. Зайцев. – Саранск, 2007. – 127 с.
- Трубачева А.В. Способы диагностики и результаты лечения больных панкреонекрозом средней степени тяжести / А.В. Трубачева, В.Т. Долгих, В.В. Анищенко, Ю.В. Кузнецов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 124, № 1. – С. 34-38.
- Панкреопротекция малатсодержащими инфузионными растворами при экспериментальном геморрагическом шоке / А.Ю. Яковлев [и др.] // Соврем. технол. в медицине. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 25-29.
- Pacher P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. Beckman, Z. Liaudet // Physiol. Rev. – 2007. – Vol. 87. – P. 315-424.
- Коррекция регионарного кровообращения в комплексном лечении больных острым панкреатитом / В.Г. Лубянский, Г.А. Арutyонян, А.Р. Алиев, А.Н. Жариков // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 86-91. – EDN STENAZ.
- Эффективность применения регионарной внутриартериальной терапии в комплексном лечении больных панкреонекрозом / К.А. Покровский [и др.] // Моск. хир. журн. – 2009. – № 5 (9). – С. 38-41.
- Гараев М. Р. Эндоскопическая терапия в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита / М. Р. Гараев, М. А. Нартайлаков, М. О. Логинов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 36-41.
- Kazunori T. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion / T. Kazunori // JOP. J. Pancreas (Online). – 2007. – Vol. 8, № 4. – P. 526-532.
- Jahagirdar V. [et al.]. Prostaglandin E1 administration post liver transplantation and renal outcomes: a retrospective single center experience // World J. Transplant. – 2024. – № 4 (14). – P. 98797.
- Acciavatti A. [et al.]. Effects of alprostadil on blood rheology and nucleoside metabolism in patients affected with lower limb chronic ischaemia // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2001. – № 1 (24). – P. 49-57.
- PubChem Alprostadil [Электронный ресурс]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280723> (дата обращения: 25.02.2025).
- Fantone J.C. [et al.]. Anti-inflammatory effects of prostaglandin E1: in vivo modulation of the formyl peptide chemotactic receptor on the rat neutrophil // J. Immunol. – 1983. – № 4 (130). – P. 1495-1497.
- Fantone J.C. [et al.]. Stimulus specificity of prostaglandin inhibition of rabbit polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzyme release and superoxide anion production // Am. J. Pathol. – 1984. – № 1 (115). – P. 9-16.
- Shin M. [et al.]. Effectiveness of intraportal prostaglandin E1 administration after liver transplantation // Transplant. Proc. – 2012. – № 2 (44). – P. 500-504.
- Leslie S.W., Jain A., Iqbal O.A. Alprostadil. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – P. 3.
- Hirai M., Nakayama R. Haemodynamic effects of intra-arterial and intravenous administration of prostaglandin E1 in patients with peripheral arterial disease // Br. J. Surg. – 1986. – № 1 (73). – P. 20-23.
- Alprostadil (Systemic, Local) Monograph for Professionals – Drugs.com [Электронный ресурс]. URL: <https://www.drugs.com/monograph/alprostadil-systemic-local.html> (дата обращения: 25.02.2025).
- Sibbald W.J. [et al.]. The effects of prostaglandin E1 on lung injury complicating hyperdynamic sepsis in sheep // Am. Rev. Respir. Dis. – 1989. – № 3 (139). – P. 674-681.

21. Chen H. [et al.]. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of limaprost in healthy Chinese subjects // *Clin. Drug Investig.* – 2015. – № 3 (35). – P. 151-157.
22. Prostaglandins | DrugBank Online [Электронный ресурс]. URL: <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT000353> (дата обращения: 25.02.2025).
23. Huyghe E. [et al.]. Therapeutic management of erectile dysfunction: the AFU/SFMS guidelines // *Fr. J. Urol.* – 2024. – № 3 (35). – P. 102842.
24. Zhang Y. [et al.]. A novel strategy to induce penile erection during penile doppler ultrasound: oral sildenafil administration plus alprostadil injection // *Aging Male.* – 2024. – № 1 (27). – P. 2339352.
25. Jia Y. [et al.]. Effect of alprostadil in the treatment of intensive care unit patients with acute renal injury // *World J. Clin. Cases.* – 2021. – № 6 (9). – P. 1284-1292.
26. Ананьев В.А. [и др.]. Результаты органосохраняющего лечения острого гнойного пиелонефрита // *Урология.* – 2024. – № 6. – С. 37-44.
27. Bharathan V.K. [et al.]. Perioperative prostaglandin E1 infusion in living donor liver transplantation: a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Liver Transplant.* – 2016. – № 8 (22). – P. 1067-1074.
28. Lange E. Current surgery/drug combination treatment of diabetic gangrene of the foot // *Infection.* – 1991. – (19 Suppl. 6). – P. S351-354.
29. Manasia A.R. [et al.]. Postoperative intravenous infusion of alprostadil (PGE1) does not improve renal function in hepatic transplant recipients // *J. Am. Coll. Surg.* – 1996. – № 4 (182). – P. 347-352.
30. Булкин В.А. Внутриаартериальное введение лекарственных средств в комплексном лечении тяжёлых воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // *Казан. мед. журн.* – 1980. – Т. 61, № 4. – С. 48-49.
31. Селективное внутриаартериальное применение малых доз тиенама и вазопростанина в лечении гнойных заболеваний стоп у больных сахарным диабетом / Е.А. Анцыпович, В.Ф. Молчанов, Ю.Г. Кадышев, М.А. Брусницына // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* – 1998. – Т. 157, № 1. – С. 76-7.
32. Рябов А.Л. Регионарная внутриаартериальная перфузия как элемент комплексного лечения огнестрельной травмы нижних конечностей, осложнённой раневой инфекцией: автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 2010. – С. 3-25.
33. Макаренко Т.А. Результаты органосохраняющего лечения гнойных воспалительных заболеваний придатков матки у женщин репродуктивного возраста / Т.А. Макаренко // *Эндоскоп. хир.* – 2012. – №2. – С. 38-41.
34. Арутюнян Г.А. Локальная реологическая терапия в комплексном лечении больных с острым панкреатитом: автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 2018. – 23 с.
35. Способ лечения распространённых гнойных перитонитов путём селективной внутрисосудистой инфузии в верхнюю брыжеечную артерию и вакуум-ассистированной лапароскопии: пат. 2785496 С1 Рос. Федерация; заявл. 15.03.2022; опубл. 8.12.2022. Бюл. № 34. 11 с.
36. Fu H, Hou W, Zhang Y, Hu X. Alprostadil for hypertensive nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One.* – 2022. – № 17(5):e0269111. DOI:10.1371/journal.pone.0269111.
37. Alhewy MA, Abdo EM, Ghazala EA, [et al.]. Outcomes of alprostadil as an adjuvant therapy with indirect angiosomal revascularization in patients with critical limb ischemia after failure of direct revascularization // *Ann Vasc Surg.* – 2024. – 103:58-67. DOI:10.1016/j.avsg.2023.12.078.
38. Nayak AP, Javed E, Villalba DR, [et al.]. Prorelaxant E type prostanoid receptors functionally partition to different procontractile receptors in airway smooth muscle // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2023. – № 69(5):584-591. DOI:10.1165/rcmb.2022-0445OC.
39. Somkerek C, Palfi R, Scridon A. Prevention of contrast associated acute kidney injury in an era of increasingly complex interventional procedures // *Front Med (Lausanne).* – 2024. – 10:1180861. DOI:10.3389/fmed.2023.1180861.
40. Gordon CM, Tan JT, Carr RR. Effectiveness of alprostadil for ductal patency // *J Pediatr Pharmacol Ther.* – 2024. – № 29(1):37–44. DOI:10.5863/1551-6776-29.1.37.
41. Li X, Wang Y, Liu S, [et al.]. Roles of EP receptors in the regulation of fluid balance and blood pressure // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – 13:875425. DOI:10.3389/fendo.2022.875425.

REFERENCES

1. Makarenko, T.A. Gnojnye vospalitel'nye zabolevaniya pridatkov matki. Jetiologiya, patogeneza, klinika, principy differencirovannoj terapii (Purulent inflammatory diseases of the uterine appendages. Etiology, pathogenesis, clinic, principles of differentiated therapy): avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. Novosibirsk, 2013:4. (in Russ)
2. Balakshina N.G. Risk factors for purulent inflammatory diseases of the uterine appendages and aspects of surgical treatment. *Siberian Medical Journal. [Tomsk].* 2009; 2: 112-117. (in Russ)
3. Zajcev, R.M. Obosnovanie vnutriaortal'noj terapii bol'nyh ostrym destruktivnym pankreatitom v posleoperacionnom periode (Substantiation of intra-aortic therapy in patients with acute destructive pancreatitis in the postoperative period): dis.... kand. med. nauk. Saransk, 2007:127. (in Russ)
4. Trubacheva A.V., Dolgikh V.T., Anishchenko V.V., Kuznetsov Yu.V. Methods of diagnosis and results of treatment of patients with pancreatic necrosis of moderate severity. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2014;124(1):34-38. (in Russ)
5. Yakovlev A.Y. [et al.] Pancreatoprotection with malate-containing infusion solutions in experimental hemorrhagic shock. *Modern Medicine. technol. in medicine.* 2013;5(2):25-29. (in Russ)
6. Pacher P., Beckman J., Liaudet Z. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.* 2007; 87: 315–424. (in Engl)
7. Lubyansky V.G., Harutyunyan G.A. [et al.] Correction of regional blood circulation in the complex treatment of patients with acute pancreatitis. *Ann. hir. hepatol.* 2014; 3: 86-92. (in Russ)
8. Pokrovsky K.A. [et al.] The effectiveness of regional intraarterial therapy in the complex treatment of patients with pancreatic necrosis. *Moscow. khir. zhurnal.* 2009;5(9):38-41. (in Russ)
9. Garaev M.P., Nartalakov M.A., Loginov M.O. [et al.] Endovascularnaya terapiya v kompleksnom lechenii rasprostranennogo peritonita // *Creativnaya chirurgiya i onkologiya.* 2024;14(1):36-41 (In Russ.)
10. Kazunori T. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion. *JOP. J. Pancreas (Online).* 2007; 8(4):526–532. (in Engl)
11. Jahagirdar V. [et al.]. Prostaglandin E1 administration post liver transplantation and renal outcomes: a retrospective single center experience // *World J. Transplant.* 2024; 4 (14):98797. (in Engl)
12. Acciavatti A. [et al.]. Effects of alprostadil on blood rheology and nucleoside metabolism in patients affected with lower limb chronic ischaemia. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2001; 1(24):49-57. (in Engl)
13. PubChem Alprostadil [Electronic resource]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280723> (date access: 25.02.2025). (in Engl)
14. Fantone J.C. [et al.]. Anti-inflammatory effects of prostaglandin E1: in vivo modulation of the formyl peptide chemotactic receptor on the rat neutrophil // *J. Immunol.* 1983;4 (130):1495-1497. (in Engl)
15. Fantone J.C. [et al.]. Stimulus specificity of prostaglandin inhibition of rabbit polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzyme release and superoxide anion production // *Am. J. Pathol.* 1984;1(115):9-16. (in Engl)
16. Shin M. [et al.]. Effectiveness of intraportal prostaglandin E1 administration after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2012;2 (44):500–504. (in Engl)
17. Leslie S.W., Jain A., Iqbal O.A. Alprostadil. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025: 3. (in Engl)

18. Hirai M., Nakayama R. Haemodynamic effects of intra-arterial and intravenous administration of prostaglandin E1 in patients with peripheral arterial disease. *Br. J. Surg.* 1986;1(73):20-23. (in Engl)
19. Alprostadil (Systemic, Local) Monograph for Professionals – Drugs.com [Electronic resource]. URL: <https://www.drugs.com/monograph/alprostadil-systemic-local.html> (date access: 25.02.2025). (in Engl)
20. Sibbald W.J. [et al.]. The effects of prostaglandin E1 on lung injury complicating hyperdynamic sepsis in sheep. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;3 (139):674–681. (in Engl)
21. Chen H. [et al.]. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of limaprost in healthy Chinese subjects. *Clin. Drug Investig.* 2015;3(35):151-157. (in Engl)
22. Prostaglandins | DrugBank Online [Electronic resource]. URL: <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT000353> (date access: 25.02.2025). (in Engl)
23. Huyghe E. [et al.]. Therapeutic management of erectile dysfunction: the AFU/SFMS guidelines. *Fr. J. Urol.* 2024;3(35):102842. (in Engl)
24. Zhang Y. [et al.]. A novel strategy to induce penile erection during penile doppler ultrasound: oral sildenafil administration plus alprostadil injection. *Aging Male.* 2024; 1 (27):2339352. (in Engl)
25. Jia Y. [et al.]. Effect of alprostadil in the treatment of intensive care unit patients with acute renal injury. *World J. Clin. Cases.* 2021; 6 (9):1284-1292. (in Engl)
26. Ananyev V.A., Pavlov V.N., Pushkarev A.M., Lubyansky V.G.. Results of organ-preserving treatment of acute purulent pyelonephritis. *Urologiia.* 2024;6: 37-44. (in Russ)
27. Bharathan V.K. [et al.]. Perioperative prostaglandin E1 infusion in living donor liver transplantation: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Liver Transplant.* 2016; 8 (22):1067-1074. (in Engl)
28. Lange E. Current surgery/drug combination treatment of diabetic gangrene of the foot. *Infection.* 1991;19 Suppl. 6:S351-354. (in Engl)
29. Manasia A.R. [et al.]. Postoperative intravenous infusion of alprostadil (PGE1) does not improve renal function in hepatic transplant recipients. *J. Am. Coll. Surg.* 1996; 4 (182):347-352. (in Engl)
30. Bulkin V.A. Intraarterial administration of drugs in the complex treatment of severe inflammatory diseases of the maxillofacial region. *Kazan Medical Journal.* 1980; 61(4):48-49. (in Russ)
31. Antsyrovich EA, Molchanov VF, Kadyshchev IuG, Brusnitsyna MA. Selektivnoe vnutriarterial'noe primeneniye malykh doz tienama i vazaprostana v lechenii gnoinykh zabolovaniy stopy u bol'nykh sakharnom diabete (Selective intra-arterial use of small doses of thienam and vasaprostanin in the treatment of suppurative diseases of the foot in patients with diabetes mellitus). *Vestn Khir Im I I Grek.* 1998;157(1):76-7. (in Russ). PMID: 9611324.
32. Rjabov A.L. Regionarnaya vnutriarterial'naya perfuziya kak jelement kompleksnogo lecheniya ognestrel'noj travmy nizhnih konechnostey, oslozhnjonnnoj ranevoj infekciej (Regional intraarterial perfusion as an element of complex treatment of gunshot injury of the lower extremities complicated by wound infection): avtoref. dis.... kand. med. nauk. M., 2010: 3-25. (in Russ)
33. Makarenko T.A. Results of organ—preserving treatment of purulent inflammatory diseases of the uterine appendages in women of reproductive age. *Endoscope. khir.* 2012; 2:38-41. (in Russ)
34. Arutjunjan G.A. Lokal'naja reologicheskaja terapija v kompleksnom lechenii bol'nyh s ostrym pankreatitom (Local rheological therapy in the complex treatment of patients with acute pancreatitis): avtoreferat dis. ... kand. med. nauk. Barnaul, 2018:23. (in Russ)
35. Sposob lecheniya rasprostranjonnyh gnoinyh peritonitov putjom selektivnoj vnutrisudustoj infuzii v verhnjuju bryzhechnuju arteriju i vakuum-assistirovannoj laparostomii (A method for the treatment of common purulent peritonitis by selective intravascular infusion into the superior mesenteric artery and vacuum-assisted laparostomy): pat. 2785496 C1 Ros. Federacija; zajavl. 15.03.2022; opubl. 8.12.2022. *Bjul. № 34:11.* (in Russ)
36. Fu H, Hou W, Zhang Y, Hu X. Alprostadil for hypertensive nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One.* – 2022. – № 17(5):e0269111. DOI:10.1371/journal.pone.0269111
37. Alhewy MA, Abdo EM, Ghazala EA, [et al.]. Outcomes of alprostadil as an adjuvant therapy with indirect angiosomal revascularization in patients with critical limb ischemia after failure of direct revascularization // *Ann Vasc Surg.* – 2024. – 103:58–67. DOI:10.1016/j.avsg.2023.12.078.
38. Nayak AP, Javed E, Villalba DR, [et al.]. Prorelaxant E type prostanoid receptors functionally partition to different procontractile receptors in airway smooth muscle // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2023. – № 69(5):584–591. DOI:10.1165/rcmb.2022-0445OC.
39. Somkereki C, Palfi R, Scridon A. Prevention of contrast associated acute kidney injury in an era of increasingly complex interventional procedures // *Front Med (Lausanne).* – 2024. – 10:1180861. DOI:10.3389/fmed.2023.1180861.
40. Gordon CM, Tan JT, Carr RR. Effectiveness of alprostadil for ductal patency // *J Pediatr Pharmacol Ther.* – 2024. – № 29(1):37–44. DOI:10.5863/1551-6776-29.1.37.
41. Li X, Wang Y, Liu S, [et al.]. Roles of EP receptors in the regulation of fluid balance and blood pressure // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – 13:875425. DOI:10.3389/fendo.2022.875425.

УДК 616.62-006

© Коллектив авторов, 2025

В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, Т.Р. Хамидуллин, Р.И. Тавабилов, В.В. Арсланов
**РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ВЫЗОВЫ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ
 И ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Рак мочевого пузыря (РМП) является одной из наиболее распространенных опухолей мочевыводящих путей и занимает шестое место среди злокачественных новообразований в развитых странах. По данным GLOBOCAN 2020 зарегистрировано 573 000 новых случаев заболевания и 213 000 смертей, связанных с РМП. В Российской Федерации ежегодно выявляется от 11 000 до 15 000 новых случаев заболевания, что составляет 3–4% от общей онкологической заболеваемости, причём мужчины болеют в 4,5 раза чаще, чем женщины.

Наибольшая доля случаев заболевания приходится на немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМРМП), с пятилетней выживаемостью около 90%, частотой рецидивов 50–70%. Мышечно-инвазивный рак (МИРМП) характеризуется пятилетней выживаемостью – 50–60% после радикальной цистэктомии, которая снижается до 5–10% при метастатической форме. Основными факторами риска являются курение (в 50–65% случаев), профессиональные канцерогены и хронические воспалительные заболевания (20–25%).

Современные методы лечения включают трансуретральную резекцию (ТУР), БЦЖ-терапию, химиотерапию и иммунотерапию. Таргетные препараты, такие как энфортумаб ведотин и эрдафитиниб, демонстрируют улучшение общей выживаемости, например, до 26,1 месяца при комбинации с пембролизумабом. Перспективы будущих исследований связаны с развитием молекулярного профилирования, усовершенствованием органосохраняющего подхода и внедрением комбинированной иммунотерапии.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; лечение; эпидемиология; молекулярная диагностика; иммунотерапия; радикальная цистэктомия.

V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, T.R. Khamidullin, R.I. Tavabilov, V.V. Arslanov

BLADDER CANCER: CURRENT CHALLENGES AND PROSPECTS FOR PERSONALIZED THERAPY

Bladder cancer (BC) is one of the most common tumors of the urinary tract, ranking sixth among malignancies in developed countries. According to GLOBOCAN 2020, 573,000 new cases and 213,000 deaths connected with BC were reported globally. In the Russian Federation, 11,000-15,000 new cases are diagnosed annually, accounting for 3-4% of all cancer cases, with men being 4.5 times more likely to develop BC than women.

The majority of cases are non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), with a five-year survival rate of approximately 90%, but a recurrence rate of 50-70%. Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) has a five-year survival rate of 50-60% following radical cystectomy, which decreases to 5-10% in metastatic stages. Major risk factors include smoking (50-65% of cases), occupational exposure to carcinogens, and chronic inflammatory conditions.

Current treatments include transurethral resection (TUR), BCG therapy, chemotherapy, and immunotherapy. Targeted agents such as enfortumab vedotin and erdafitinib improve overall survival, reaching 26.1 months in combination with pembrolizumab. Future research focuses on advancing molecular profiling, improving organ-preserving strategies, and developing combined immunotherapy approaches.

Key words: bladder cancer; treatment; epidemiology; molecular diagnostics; immunotherapy; radical cystectomy.

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из самых распространенных злокачественных заболеваний мочеполовой системы. По данным GLOBOCAN он составляет около 3% всех случаев рака в мире с наибольшей распространенностью в развитых странах. В Соединенных Штатах он занимает шестое место по частоте встречаемости среди всех злокачественных новообразований. Более 90% случаев РМП диагностируются у людей старше 55 лет. Мужчины болеют в 4 раза чаще, чем женщины [1]. В Российской Федерации ежегодно диагностируется от 11 000 до 15 000 новых случаев РМП, что составляет 3-4% от общей онкологической заболеваемости. В России мужчины болеют в 4,5 раза чаще, чем женщины [2]. Основными факторами риска являются курение при котором РМП выявляется в 50-65% случаев, профессиональные или экологические токсины (20-25%) [3].

РМП характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью, особенно при поздней диагностике. Примерно 75% случаев составляет немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМРМП), а 25% – мышечно-инвазивные формы, с худшим прогнозом [4].

Основным подходом к лечению НМРМП является трансуретральная резекция (ТУР) с последующими инстилляциями вакцины БЦЖ или химиотерапевтическими агентами. Однако значительный процент пациентов сталкивается с рецидивами или прогрессированием заболевания. Для пациентов с мышечно-инвазивным раком (МИРМП) радикальная цистэктомия, является стандартом лечения, однако пятилетняя выживаемость при данном подходе к терапии составляет менее 50% [5].

Среди ключевых трудностей в диагностике и лечении можно выделить: низкую распространенность агрессивных форм с отсутствием оптимальных методов диагностики раннего выявления рака, что затрудняет разработку эффективных скрининговых программ; современные биомаркеры, не всегда обеспечивают надежный прогноз рецидива и прогрессии, что затрудняет персонализацию лечения [6]; отказ пациента от терапии или невосприимчивость к БЦЖ-инстилляции, а также ограниченные возможности сохраняющей терапии [4].

Перспективы улучшения результатов лечения связаны с внедрением методов молекулярной диагностики, совершенствованием хирургических методов и разработкой новых системных терапий, включая иммуно- и таргетные препараты.

Для подготовки статьи был проведен обзор научной литературы с использованием баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, КиберЛенинка и eLibrary. Для анализа литературных данных использовали ключевые слова: «рак мочевого пузыря», «эпидемиология», «лечение», «молекулярные маркеры» за последние семь лет. Отбор включал рецензируемые статьи, мета-анализы и обзоры, посвященные эпидемиологии, диагностике и лечению РМП. Исключались нерцензируемые работы и исследования с устаревшими методиками. Анализ данных проводился путем группировки по ключевым темам: эпидемиология, лечение и перспективы исследований.

Данный подход обеспечил систематизацию актуальной информации для всестороннего освещения проблемы.

Эпидемиология

РМП занимает шестое место среди всех злокачественных новообразований в мире и является наиболее распространенной опухолью мочевыводящих путей. По данным GLOBOCAN 2020, было зарегистрировано около 573 000 новых случаев и 213 000 смертей, связанных с этим заболеванием, что подчеркивает его значительную летальность. Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в развитых странах, таких как США, Канада, Германия и страны Скандинавии, что связано с особенностями экологии, уровнем индустриализации и демографическими факторами [1].

В Российской Федерации ежегодно регистрируется 11 000-15 000 новых случаев РМП, что составляет 3-4% от общей онкологической заболеваемости. Среди мужчин РМП встречается в 4,5 раза чаще, чем среди женщин. Заболеваемость имеет выраженную возрастную зависимость: более 90% случаев диагностируются у пациентов старше 55 лет. Средний возраст постановки диагноза составляет 65 лет. По данным отечественных исследований рак мочевого пузыря входит в десятку наиболее распространенных онкологических заболеваний в России, а в структуре урологических опухолей занимает первое место [2].

РМП развивается под воздействием множества факторов риска, среди которых доминируют следующие: употребление табака, в 50-65% всех случаев РМП. Канцерогены, содержащиеся в сигаретном дыме, ароматические амины и полициклические углеводороды, накапливающиеся в мочевом пузыре, повреждая эпителий и индуцируя мутагенез. Курение увеличивает риск заболевания в 4-6 раз, особенно у мужчин [3]. Хроническое воздействие химических веществ, используемых в красильной, резинотехнической и текстильной промышленности (анилин, хлорированные углеводороды), увеличивает вероятность развития РМП. Исследования показали, что у работников этих отраслей риск заболевания выше на 20-25% [7].

В странах Африки и Ближнего Востока РМП ассоциируется с хроническими инфекциями, вызванными *Schistosoma haematobium*, которые приводят к воспалительным изменениям эпителия и сквамозноклеточной карциноме [1].

Мутации в таких генах, как *FGFR3*, *TP53* и *RB1*, часто выявляются при РМП, особенно в его инвазивных формах. Отягощенный наследственный анамнез у близких родственников увеличивает риск РМП, особенно в сочетании с факторами окружающей среды [8].

Применение некоторых химиотерапевтических препаратов (циклофосфан), лучевая терапия органов малого таза и хронические воспалительные заболевания (цистит, мочекаменная болезнь) повышают риск РМП [9].

Прогноз и длительность жизни при РМП зависит от стадии, на которой диагностировано заболевание. Немышечно-инвазивный РМП, составляющий 70-75% всех случаев, имеет пятилетнюю выживаемость около 90%, но рецидивы встречаются у 50% пациентов в течение пяти лет. Прогрессия НМРМП в мышечно-инвазивную форму (МИРМП) наблюдается в 10-20% случаев, что значительно ухудшает прогноз [6].

Мышечно-инвазивный РМП характеризуется высокой летальностью: пятилетняя выживаемость составляет менее 50%, а при метастатической форме она достигает 5-10%. Применение иммунотерапии и таргетных препаратов, таких как ингибиторы PD-1/PD-L1, открывает перспективы, улучшающие прогноз для пациентов продвинутой стадией заболевания [4].

Эти данные подчеркивают необходимость раннего выявления и активной профилактики РМП, а также разработки персонализированного терапевтического подхода с учетом молекулярных характеристик опухоли.

Неинвазивный рак мочевого пузыря

Неинвазивный рак мочевого пузыря (НМРМП) характеризуется ограничением опухоли слизистой оболочкой без проникновения в мышечный слой. Современные международные и российские клинические рекомендации урологов и онкологов подчеркивают важность своевременной диагностики и стратификации риска у пациентов с НМРМП. Основными инструментами диагностики являются цистоскопия, трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря (ТУР МП), а также цитологический анализ мочи. ТУР МП остается «золотым стандартом» для диагностики и лечения папиллярных опухолей, что подтверждается рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU) [10].

У пациентов с карциномой *in situ* (CIS) необходимо проведение биопсии нескольких участков стенки мочевого пузыря для выявления мультифокального поражения. Визуализационные методы, такие как УЗИ, КТ и МРТ, используются для исключения мышечно-инвазивного роста рака и его метастазирования [11].

Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря является первой линией лечения НМРМП. В случае высокого риска ре-

цидива или прогрессирования рекомендуется выполнение повторной ТУР МП через 2-6 недель после первичной операции для улучшения прогноза [10].

Бацилла Кальметта–Герена (БЦЖ) считается стандартом адъювантной терапии пациентов с высоким риском рецидива и прогрессирования. Согласно рекомендациям NCCN и EAU индукционный курс БЦЖ включает шесть еженедельных инстилляций, за курсом следует поддерживающая терапия в течение 1-3 лет [12].

Пациентам с низким и промежуточным риском рецидива рекомендуется однократная внутривезикулярная инстилляция митомицина С сразу после ТУР МП, что снижает риск рецидива на 35-40% [11].

Современные исследования показывают перспективность использования биомаркеров для прогнозирования рецидива и прогрессирования НМРМП. Среди наиболее изученных биомаркеров – уровни метилирования ДНК и экспрессия иммунологических генов, таких как PD-L1/PD-1 [13]. Введение этих технологий может улучшить стратификацию риска и выбор индивидуальной стратегии лечения.

Недавние клинические исследования ALBAN (NCT03799835) изучают комбинацию БЦЖ с ингибиторами контрольных точек, таких как атезолизумаб, для улучшения исхода у пациентов с высоким риском [14]. Такой подход может изменить стандарты лечения в ближайшем будущем.

Эти методы и технологии, подтвержденные международными и российскими рекомендациями, обеспечивают более эффективное управление НМРМП, снижая риск рецидивов и улучшая прогнозы у пациентов.

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

Радикальная цистэктомия (РЦ) с двусторонней тазовой лимфодиссекцией остается золотым стандартом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП). Операция включает удаление мочевого пузыря, простаты у мужчин и передней стенки влагалища с маткой у женщин. Согласно исследованиям пятилетняя выживаемость после РЦ составляет около 50-60%, это связано с высоким риском рецидива в отдаленных органах [15].

Радикальная цистэктомия сопряжена с высоким уровнем инфекционных и тромбоэмболических осложнений. До 30% пациентов сталкиваются с хирургическими осложнениями в течение первых 30 дней после операции, поэтому необходим тщательный отбор пациентов, особенно среди пожилых и каморбид-

ных пациентов.

Для оценки онкологического риска и прогноза важную роль играет степень лимфодиссекции. Более обширная лимфодиссекция ассоциируется с улучшением выживаемости и снижением риска рецидива [16].

Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) на основе цисплатина рекомендована большинством международных клинических рекомендаций специалистов (NCCN, EAU) как часть стандартного лечения для МИРМП.

Редукция опухоли облегчает выполнение РЦ и увеличивает вероятность полного удаления опухоли (R0-резекции). Однако около 50% пациентов не подходят для лечения НАХТ на основе цисплатина из-за почечной недостаточности, низкого статуса ECOG или других факторов [17].

Адъювантная химиотерапия (АХТ) применяется у пациентов с высоким риском рецидива (pT3/pT4 или N+ после РЦ), особенно если не проводилась НАХТ. Преимуществом АХТ является снижение риска метастазов. Тем не менее, данные об эффективности АХТ менее однозначны, чем с НАХТ [16].

Иммунотерапия на основе ингибиторов контрольных точек (ИКТ) (атезолизумаб, пембролизумаб) меняет подход к лечению МИРМП и активно изучается в нео- и адъювантных режимах.

В исследованиях PURE-01 и NABUCCO неоадъювантный пембролизумаб показал уровень полного патоморфологического ответа до 37% [18].

Данные исследования CheckMate 274 показали, что ниволумаб увеличивает безрецидивную выживаемость (DFS) пациентов с высоким риском после РЦ. У пациентов с PD-L1 $\geq 1\%$ медиана DFS составила 52,6 месяца в группе ниволумаба против 8,4 месяца в группе плацебо (HR: 0,55; 95% ДИ: 0,39–0,77; $p < 0,001$) [19].

Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) обладают более благоприятным профилем токсичности по сравнению с химиотерапией и могут стать альтернативой для пациентов, которые не подходят для лечения цисплатином.

Энфортумаб ведотин (Padcev) конъюгат антитела с лекарственным препаратом, направленный против Nectin-4, белка, который высоко экспрессируется в клетках уротелиального рака используется у пациентов, рефрактерных к ИКТ и химиотерапии. По данным исследований EV-301 энфортумаб ведотин продемонстрировал улучшение общей выживаемости (OS) в сравнении с химиотерапией. Медиана OS составила 12,88 месяца в

группе энфортумаб ведотина против 8,97 месяца в группе химиотерапии (HR: 0,70; 95% CI: 0,56-0,89; $p < 0,001$) [20]. Однако совместное применение энфортумаб ведотина и пембролизумаба оказалось намного эффективнее. Это было продемонстрировано в исследовании EV-103, медиана OS составила 26,1 месяца [21]. По результатам исследования данная комбинация была одобрена в качестве первой линии терапии метастатического РМП при условии доступности препаратов.

Тримодальная терапия (ТМТ), комбинация ТУР МП, химиотерапии и лучевой терапии представляет собой органосохраняющую стратегию для пациентов, которым противопоказана РЦ. Эта терапия позволяет сохранить мочевой пузырь у 70-80% пациентов с аналогичной выживаемостью в сравнении с РЦ [22]. В мета-анализе, проведенном швейцарскими исследователями, было показано, что пятилетняя выживаемость при использовании ТМТ составила 42-82%, а при радикальной цистэктомии – 32-74%. Результаты ТМТ сопоставимы с радикальной цистэктомией, особенно у правильно отобранных пациентов [23].

Современное лечение инвазивного рака мочевого пузыря требует сочетания хирургических, системных и инновационных подходов. Иммуноterapia и персонализированные методы лечения открывают новые перспективы, для повышения выживаемости пациентов и минимизации токсичности терапии.

Ограничения в диагностике и лечении

Диагностика и лечение РМП сталкиваются с рядом ограничений, которые влияют на результаты лечения пациентов и общую выживаемость:

В отличие от других видов рака (например рака шейки матки или молочной железы), для РМП не существует общепринятых скрининговых стратегий. Это связано с низкой заболеваемостью агрессивными формами РМП и отсутствием оптимальных диагностических инструментов для массового скрининга. Проблема усугубляется в регионах с низким уровнем медицинского обслуживания, при котором диагностирование на поздних стадиях является распространённым явлением [24].

Стандартные методы, такие как цистоскопия и цитологическое исследование, обладают ограниченной чувствительностью для выявления агрессивных форм опухолей, например карциномы *in situ*. Неточность диагностики связана с высокой гетерогенностью опухолей и отсутствием широкого использо-

вания молекулярных методов [25]

Несмотря на разработку молекулярных тестов (Bladder EpiCheck, Xpert Bladder Cancer Monitor), эти методы не могут полностью заменить цистоскопию из-за их ограниченной чувствительности и специфичности [26].

Методы молекулярного профилирования, такие как секвенирование ДНК, требуют значительных финансовых затрат и ресурсов, недоступных для большинства пациентов, что препятствует выбору таргетной терапии ингибиторами FGFR3 (эрдафитиниб), которая требует предварительного молекулярного тестирования [27].

Несмотря на наличие данных о молекулярных субтипах рака мочевого пузыря (люминальные и базальные подтипы), эти знания редко применяются для выбора терапии в реальной клинической практике. Молекулярное профилирование позволяет определить генетические и эпигенетические характеристики опухоли, что открывает перспективы для персонализированного лечения. Высокая стоимость молекулярных тестов делает их недоступными для большинства пациентов, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. В ряде регионов отсутствуют лаборатории для проведения молекулярного анализа. Это затрудняет диагностику и подбор таргетной терапии, особенно в сельских районах и странах с ограниченным доступом к современным медицинским технологиям [28,29].

Инновационные методы лечения, такие как иммуноterapia и таргетные препараты, значительно улучшили прогноз для пациентов с РМП. Однако их доступность остаётся проблемой. Новые препараты, такие как ингибиторы контрольных точек (пембролизумаб, атезолизумаб) и антитела-конъюгаты (энфортумаб ведотин) остаются чрезвычайно дорогими, что ограничивает их использование [30]. Процесс регистрации новых препаратов в странах с развивающейся экономикой часто занимает несколько лет, что задерживает доступ пациентов к инновационным методам лечения. Даже в развитых странах многим пациентам не доступен данный вид терапии из-за ведения ограничений со стороны страховых компаний [23]. К тому же в развивающихся странах пациенты редко участвуют в клинических испытаниях, что исключает их доступ к экспериментальным методам лечения. Это создает дополнительное неравенство в доступе к прогрессивной терапии [6].

Решение этих проблем требует интеграции молекулярного профилирования в клиническую практику, снижения стоимости инно-

вационных препаратов и улучшения доступа к клиническим исследованиям. Устранение барьеров в диагностике и лечении может значительно улучшить результаты терапии РМП.

Заключение

Рак мочевого пузыря остается сложным онкологическим заболеванием, требующим многоуровневого подхода к диагностике и лечению. Современные методы, включая трансуретральную резекцию (ТУ РМП), БЦЖ-терапию, химиотерапию и иммунотерапию, продемонстрировали эффективность в снижении рецидивов и прогрессии опухоли. Однако проблема остается актуальной, так как около 50–70% пациентов с немышечно-инвазивным раком (НМРМП) сталкиваются с рецидивом в течение 5 лет после лечения, в 10–20% случаев рак прогрессирует до мышечно-инвазивной формы (МИРМП)).

Мышечно-инвазивный рак характеризуется еще более неблагоприятным прогнозом: пятилетняя выживаемость после радикальной цистэктомии достигает лишь 50–60%. У пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря (мРМП) эти показатели снижаются до 5–10% несмотря на применение современных методов, таких как ингибиторы контрольных точек (например, пембролизумаб, ниволумаб). Доступ к этим препаратам ограничен из-за их высокой стоимости и недостаточной доступности в странах с низким уровнем дохода.

В перспективе будущие исследования будут направлены на дальнейшую индивидуализацию лечения.

Внедрение методов секвенирования NGS позволит выявлять мутации FGFR3, TP53 и RB1 и адаптировать терапию. Это особенно важно, так как такие таргетные препараты, как эрдафитиниб, уже доказали свою эффективность у пациентов с мутациями FGFR3.

Комбинация ингибиторов PD-1/PD-L1 с химиотерапией или БЦЖ может увеличить общую выживаемость и выживаемость без прогрессии. Исследование EV-103 показало общую выживаемость 26 месяцев при применении комбинации энфортумаб ведотина и пембролизумаба.

Особое внимание должно быть уделено устранению барьеров в доступе к современным методам диагностики и лечения. Расширение программ скрининга, внедрение экономически доступных тестов на биомаркеры, а также интеграция технологий искусственного интеллекта позволят улучшить качество онкологической помощи, особенно в странах с ограниченными ресурсами.

Таким образом, текущие достижения и перспективные направления исследований дают основания для оптимизма в отношении повышения эффективности лечения РМП и улучшения прогноза для пациентов. Объединение усилий медицинского сообщества, научных разработок и государственных инициатив позволит сделать персонализированную терапию доступной и эффективной для всех пациентов, независимо от географии и экономического статуса.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой урологии и онкологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

Урманцев Марат Фаязович – к.м.н., доцент кафедры урологии и онкологии, доцент кафедры онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: urmantsev85@mail.ru.

Хамидуллин Тимур Ринатович – врач-онколог онкологического отделения Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Htimur21@mail.ru.

Тавабиллов Радмир Ильдарович – врач-онколог онкологического отделения Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tavabilov987@yandex.ru.

Арсланов Вадим Вильсонович – врач-онколог онкологического отделения Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ll2corsairiv@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Epidemiology of Bladder Cancer / K. Saginala [et al.] // Medical Sciences. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 15. <https://doi.org/10.3390/medsci8010015>.
2. Продолжительность жизни больных метастатическим раком мочевого пузыря в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования URRU / И.В. Тимофеев [и др.] // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 3. – С.102–109. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109>.
3. Cumberbatch, M. Epidemiology, aetiology and screening of bladder cancer / M. Cumberbatch, A. Noon // Translational Andrology and Urology. – 2019. – Vol. 8. – P. 5–11. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.09.11>.
4. Bladder cancer / O. Sanli [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2017. – Vol. 3. – P. 17022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.22>.
5. Dobruch, J., & Oszczudłowski, M. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions / J. Dobruch, M. Oszczudłowski // Medicina. – 2021. – Vol. 57, № 8. – P. 749. <https://doi.org/10.3390/medicina57080749>.
6. New Roadmaps for Non-muscle-invasive Bladder Cancer With Unfavorable Prognosis / K. Pane [et al.] // Front. Chem. – 2020. – Vol. 8. – P. 600. doi: 10.3389/fchem.2020.00600.
7. Mutational Landscape and Environmental Effects in Bladder Cancer / T. Hayashi [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 17. – P. 6072. <https://doi.org/10.3390/ijms21176072>.
8. Familial Risk and Interaction With Smoking and Alcohol Consumption in Bladder Cancer: A Population-Based Cohort Study / H. Kim [et al.] // World Journal of Oncology. – 2023. – Vol. 14. – P. 382–391. <https://doi.org/10.14740/wjon1639>.

9. Cyclophosphamide-associated bladder cancers and considerations for survivorship care: A systematic review. / W. Chou [et al.] // *Urologic oncology*. – 2021. – Vol. 39, № 10. – P. 678-685. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.05.017>.
10. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) – 2019 Update / M. Babjuk [et al.] // *European urology*. – 2019. – Vol. 76, № 5. – P. 639-657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>.
11. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ) / M. Babjuk [et al.] // *European urology*. – 2021. – Vol. 81, № 1. – P. 75-94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>.
12. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 3.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines / T. W. Flaig [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2024. – Vol. 22, № 4. – P. 216-225. Retrieved Nov 24, 2024, from <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0024>.
13. Prognostic DNA Methylation Biomarkers in High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review to Identify Loci for Prospective Validation / P. Gurung [et al.] // *European urology focus*. – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 683-697. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.02.012>.
14. ALBAN: An open label, randomized, phase III trial, evaluating efficacy of atezolizumab in addition to one year BCG (bacillus Calmette-Guerin) bladder instillation in BCG-naïve patients with high-risk nonmuscle invasive bladder cancer (AFU-GETUG 37) / R. Morgan [et al.] // *JCO* 37, TPS4589-TPS4589. – 2019. – Vol. 37. – P. 15. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS4589.
15. Perioperative therapy in muscle invasive bladder cancer / A. Chatterjee [et al.] // *Indian Journal of Urology: IJU: Journal of the Urological Society of India*. – 2021. – Vol. 37. – P. 226-233. https://doi.org/10.4103/iju.IJU_540_20.
16. Joshua, M. Current Perioperative Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer / M. Joshua, P. Black // *Hematology/oncology clinics of North America*. – 2021. – Vol. 35, № 3. – P. 495-511. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.02.002>.
17. Kim, I. Perioperative Systemic Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Current Evidence and Future Perspectives / Kim I., Lee H. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 13. – P. 7201. <https://doi.org/10.3390/ijms22137201>.
18. Neoadjuvant Chemotherapy or Immunotherapy for Clinical T2N0 Muscle-invasive Bladder Cancer: Time to Change the Paradigm? / F. Pederzoli [et al.] // *European urology oncology*. – 2021. – Vol. 4, № 6. – P. 1006-1010. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.07.006>.
19. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. / Matthew D. Galsky [et al.] // *JCO*. – 2024. – Vol. 24.00340. DOI:10.1200/JCO.24.00340.
20. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma / J. E. Rosenberg [et al.] // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2023. – Vol. 34, № 1. – P. 1047-1054. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.016>.
21. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer / P. H. O'Donnell [et al.] // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, No 25. – P. 4107-4117. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02887>.
22. Bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer: the past, present and future / T. Kimura [et al.] // *Japanese journal of clinical oncology*. – 2020. – Vol. 50, № 10. – P. 1097-1107. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa155>.
23. Systematic review and meta-analysis on trimodal therapy versus radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: Does the current quality of evidence justify definitive conclusions? / MS Wettstein [et al.] // *PLOS ONE*. – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. e0216255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216255>.
24. Pingping Zhu. Neo Two-cancer Screening Benefits Both Nation and the People—A Response to Fight for Men's Health: Call of Bladder Cancer and Prostate Cancer Screening / Pingping Zhu // *Cancer Plus*. – 2021. – Vol. 3, No 1. – P. 40–41. <https://doi.org/10.18063/cp.v3i1.247>.
25. Molecular and histopathology directed therapy for advanced bladder cancer / C. Alifrangis [et al.] // *Nat Rev Urol*. – 2019. – Vol. 16. – P. 465–483. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0208-0>.
26. Advances in bladder cancer biology and therapy / L. Tran [et al.] // *Nature Reviews Cancer*. – 2020. – Vol. 21. – P. 104 - 121. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00313-1>.
27. Thomas, J. Molecularly Targeted Therapy towards Genetic Alterations in Advanced Bladder Cancer / Thomas, J., Sonpavde, G. // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14071795>.
28. Molecular profiling for precision cancer therapies / E.R. Malone [et al.] // *Genome Med*. – 2020. – Vol. 12. – P. 8. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0703-1>.
29. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study / J. Sicklick [et al.] // *Nature medicine*. – 2019. – Vol. 25. – P. 744 - 750. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0407-5>.
30. Immune checkpoints and their inhibitors: Reappraisal of a novel diagnostic and therapeutic dimension in the urologic malignancies / R. Sardana [et al.] // *Seminars in oncology*. – 2020. – Vol. 47, No 6. – P. 367-379. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.09.002>.

REFERENCES

1. Saginala, K., Barsouk, A., Aluru, J., Rawla, P., Padala, S., & Barsouk, A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Medical Sciences*. 2020; 8(1): 15. <https://doi.org/10.3390/medsci8010015>. (In Engl).
2. Timofeev I.V., Alekseeva G.N., Petkov V.V., Zukov R.A., Mazhbich M.S., Semenov A.V., Statsenko G.B., Novikova O.Yu., Zaitsev I.V., Popova I.L., Gurina L.I., Mukhina M.A., Vladimirova L.Yu. Life expectancy of patients with metastatic bladder cancer the bubble in the Russian Federation: the results of the URRU multicenter registry study. *Oncourology*. 2021;17(3):102-109. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109>. (In Russ).
3. Cumberbatch, M., & Noon, A. Epidemiology, aetiology and screening of bladder cancer. *Translational Andrology and Urology*. 2019; 8: 5-11. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.09.11>. (In Engl).
4. Sanli, O., Dobruch, J., Knowles, M., Burger, M., Alemozaffar, M., Nielsen, M., & Lotan, Y. Bladder cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3: 17022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.22>. (In Engl).
5. Dobruch, J., & Oszcudowski, M. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. *Medicina*. 2021; 57(8): 749. <https://doi.org/10.3390/medicina57080749>. (In Engl).
6. Pane K, Mirabelli P, Coppola L, Illiano E, Salvatore M and Franzese M. New Roadmaps for Non-muscle-invasive Bladder Cancer With Unfavorable Prognosis. *Front. Chem*. 2020; 8:600. doi: 10.3389/fchem.2020.00600. (In Engl).
7. Hayashi, T., Fujita, K., Hayashi, Y., Hatano, K., Kawashima, A., McConkey, D. J., & Nonomura, N. Mutational Landscape and Environmental Effects in Bladder Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(17): 6072. <https://doi.org/10.3390/ijms21176072>. (In Engl).
8. Kim, H., Kim, K., Lee, S., Swan, H., Kazmi, S., Kim, Y., Kim, K., Kim, M., Cha, J., Kang, T., Hann, H., & Ahn, H. Familial Risk and Interaction With Smoking and Alcohol Consumption in Bladder Cancer: A Population-Based Cohort Study. *World Journal of Oncology*. 2023;14: 382 - 391. <https://doi.org/10.14740/wjon1639>. (In Engl).
9. Chou, W., McGregor, B., Schmidt, A., Carvalho, F., Hirsch, M., Chang, S., Kibel, A., & Mossanen, M. (2021). Cyclophosphamide-associated bladder cancers and considerations for survivorship care: A systematic review.. *Urologic oncology*. 2021; 39(10): 678-685. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.05.017>. (In Engl).
10. Babjuk, M., Burger, M., Compérat, E., Gontero, P., Mostafid, A., Palou, J., Van Rhijn, B., Roupêt, M., Shariat, S., Sylvester, R., Zigeuner, R., Čapoun, O., Cohen, D., Escrig, J., Hernández, V., Peyronnet, B., Seisen, T., & Soukup, V. European Association of Urolo-

- gy Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update.. *European urology*. 2019; 76(5): 639-657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>. (In Engl).
11. Babjuk, M., Burger, M., Čapoun, O., Cohen, D., Compérat, E., Escrig, J., Gontero, P., Liedberg, F., Masson-Lecomte, A., Mostafid, A., Palou, J., Van Rhijn, B., Roupřet, M., Shariat, S., Seisen, T., Soukup, V., & Sylvester, R. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ).. *European urology*. 2021; 81(1): 75-94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>. (In Engl).
 12. Flaig, T. W., Spiess, P. E., Abern, M., Agarwal, N., Bangs, R., Buzyounouski, M. K., Chan, K., Chang, S. S., Chang, P., Friedlander, T., Greenberg, R. E., Guru, K. A., Herr, H. W., Hoffman-Censits, J., Kaimakliotis, H., Kishan, A. U., Kundu, S., Lele, S. M., Mamtani, R., Mi-an, O. Y., Michalski, J., Montgomery, J. S., Parikh, M., Patterson, A., Peyton, C., Plimack, E. R., Preston, M. A., Richards, K., Sexton, W. J., Siefker-Radtke, A. O., Stewart, T., Sundi, D., Tollefson, M., Tward, J., Wright, J. L., Cassara, C. J., & Gurski, L. A. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 3.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2024; 22(4): 216-225. Retrieved Nov 24, 2024, from <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0024>. (In Engl).
 13. Gurung, P., Barnett, A., Wilson, J., Hudson, J., Ward, D., Messing, E., & Bryan, R. Prognostic DNA Methylation Biomarkers in High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review to Identify Loci for Prospective Validation.. *European urology focus*. 2020; 6(4): 683 - 697. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.02.012>. (In Engl).
 14. Morgan, R., Yann, N., Aurelie, B. [et al.] ALBAN: An open label, randomized, phase III trial, evaluating efficacy of atezolizumab in addition to one year BCG (bacillus Calmette-Guerin) bladder instillation in BCG-naïve patients with high-risk nonmuscle invasive bladder cancer (AFU-GETUG 37).. *JCO* 37, TPS4589-TPS4589. 2019; 37:15_suppl. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS4589. (In Engl).
 15. Chatterjee, A., Bakshi, G., Pal, M., Kapoor, A., Joshi, A., & Prakash, G. Perioperative therapy in muscle invasive bladder cancer. *Indian Journal of Urology : IJU : Journal of the Urological Society of India*. 2021; 37: 226-233. https://doi.org/10.4103/iju.IJU_540_20. (In Engl).
 16. Joshua, M., & Black, P. Current Perioperative Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer.. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2021; 35(3): 495-511. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.02.002>. (In Engl).
 17. Kim, I., & Lee, H. Perioperative Systemic Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Current Evidence and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(13): 7201. <https://doi.org/10.3390/ijms22137201>. (In Engl).
 18. Pederzoli, F., Bandini, M., Marandino, L., Raggi, D., Giannatempo, P., Salonia, A., Gallina, A., Briganti, A., Montorsi, F., & Necchi, A. Neoadjuvant Chemotherapy or Immunotherapy for Clinical T2N0 Muscle-invasive Bladder Cancer: Time to Change the Paradigm?. *European urology oncology*. 2021; 4(6): 1006-1010. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.07.006>. (In Engl).
 19. Matthew D. Galsky et al., Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From Check-Mate 274. *JCO* 0, *JCO*. 2024; 24.00340. DOI:10.1200/JCO.24.00340. (In Engl).
 20. Rosenberg, J. E., Powles, T., Sonpavde, G. P., Loriot, Y., Duran, I., Lee, J. L., Matsubara, N., Vulsteke, C., Castellano, D., Mamtani, R., Wu, C., Matsangou, M., Campbell, M., & Petrylak, D. P. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2023; 34(11): 1047–1054. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.016>. (In Engl).
 21. O'Donnell, P. H., Milowsky, M. I., Petrylak, D. P., Hoimes, C. J., Flaig, T. W., Mar, N., Moon, H. H., Friedlander, T. W., McKay, R. R., Bilen, M. A., Srinivas, S., Burgess, E. F., Ramamurthy, C., George, S., Geynisman, D. M., Bracarda, S., Borchietlini, D., Geoffrois, L., Maroto Rey, J. P., Ferrario, C., ... Rosenberg, J. E. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023; 41(25): 4107–4117. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02887> (In Engl).
 22. Kimura, T., Ishikawa, H., Kojima, T., Kandori, S., Kawahara, T., Sekino, Y., Sakurai, H., & Nishiyama, H. Bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer: the past, present and future.. *Japanese journal of clinical oncology*. 2020; 50(10): 1097–1107. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa155>. (In Engl).
 23. Wettstein MS, Rooprai JK, Pazhepurackel C, Wallis CJD, Klaassen Z, [et al.] Systematic review and meta-analysis on trimodal therapy versus radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: Does the current quality of evidence justify definitive conclusions?. *PLOS ONE* 2019; 14(4): e0216255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216255>. (In Engl).
 24. Pingping Zhu. Neo Two-cancer Screening Benefits Both Nation and the People—A Response to Fight for Men's Health: Call of Bladder Cancer and Prostate Cancer Screening. *Cancer Plus*. 2021; 3(1): 40–41. <https://doi.org/10.18063/cp.v3i1.247>. (In Engl).
 25. Alifrangis, C., McGovern, U., Freeman, A. [et al.] Molecular and histopathology directed therapy for advanced bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2019; 16: 465-483. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0208-0>.
 26. Tran, L., Xiao, J., Agarwal, N., Duex, J., & Theodorescu, D. Advances in bladder cancer biology and therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2020; 21: 104-121. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00313-1>. (In Engl).
 27. Thomas, J., & Sonpavde, G. (2022). Molecularly Targeted Therapy towards Genetic Alterations in Advanced Bladder Cancer. *Cancers*, 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14071795>. (In Engl).
 28. Malone, E.R., Oliva, M., Sabatini, P.J.B. [et al.] Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med*. 2020; 12: 8. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0703-1>. (In Engl).
 29. Sicklick, J., Kato, S., Okamura, R., Schwaederlé, M., Hahn, M., Williams, C., De, P., Krie, A., Piccioni, D., Miller, V., Ross, J., Ross, J., Benson, A., Webster, J., Stephens, P., Lee, J., Fanta, P., Lippman, S., Leyland-Jones, B., & Kurzrock, R. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nature medicine*. 2019; 25: 744-750. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0407-5>. (In Engl).
 30. Sardana, R., Mishra, S., Williamson, S., Mohanty, A., & Mohanty, S. Immune checkpoints and their inhibitors: Reappraisal of a novel diagnostic and therapeutic dimension in the urologic malignancies. *Seminars in oncology*. 2020; 47(6): 367-379. (In Engl). <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.09.002>.

НЕКРОЛОГ

ВЛАДИМИР ДМИТРИЕВИЧ ЗАХАРЧЕНКО



В апреле 2025 г. перестало биться сердце видного ученого, хирурга, неординарного творческого человека, организатора здравоохранения, умевшего вдохновлять на самостоятельный рост и возвращать любовь к науке в умах молодых ученых университета.

Владимир Дмитриевич Захарченко родился 6 августа 1941 года в г. Уфе Башкирской АССР. После окончания 39-й средней школы в 1958 г. работал токарем в опытно-конструкторском бюро (п/я ОКБ-43) в г. Уфе. С 1959 по 1965 годы обучался в Башкирском государственном медицинском институте. В период учебы в институте активно занимался в студенческом научном кружке на кафедре нормальной физиологии под руководством профессора В.В. Петровского и доцента Г.Н. Котовой по проблеме физиология лимфообращения. Неоднократно выступал с докладом о результатах научных исследований на студенческих научных конференциях. Будучи кандидатом в мастера спорта защищал спортивную честь института по лыжным гонкам. С 1965 по 1968 годы по направлению МЗ БАССР работал в Кигинском районе Башкирской АССР. С 1965 по 1966 годы работал в качестве хирурга и главного врача Нижне-Кигинской участковой больницы, с 1966 по 1968 гг. – в качестве главного врача района, райбольницы, главного хирурга района. Выполнял многочисленные неотложные оперативные вмешательства. Оказывал выездную лечебно-консультационную помощь соседним районам. В этот период проявились его организаторские способности по реорганизации и укреплению материально-технической базы лечебно-профилактических учреждений Кигинского района. В 1967 г. был избран депутатом районного совета трудящихся II созыва. В этот период было завершено строительство районной больницы на 210 коек, был создан флюорографический центр на базе тубдиспансера для обслуживания 5 районов северо-востока Башкирии. Будучи депутатом райсовета и членом бюро райкома КПСС, В.Д. Захарченко обеспечил проведение комплексного медицинского осмотра с привлечением специалистов из г. Уфы для раннего выявления туберкулеза, онкологии и других патологий, за что был отмечен приказом по МЗ БАССР. На выездной коллегии МЗ БАССР Кигинский район по показателям детства и родовспоможения был признан ведущим районом на северо-востоке республики. За успешную работу в области сельского здравоохранения В.Д. Захарченко был аттестован как врач-организатор здравоохранения I категории и хирург I категории и награжден Почетными грамотами МЗ БАССР и МЗ РСФСР. В характеристике председателя исполкома райсовета, выданной на главного врача Кигинской районной больницы товарища Захарченко В.Д., говорится о его отзывчивости, энергичности, исполнительности, «за работу берется с чувством ответственности».

С 1968 года В.Д. Захарченко работал в Башкирском медицинском институте в должности ассистента кафедры нормальной физиологии. С 1971 по 1973 гг. обучался в аспирантуре этой кафедры. Под руководством профессоров З.А. Ихсанова и В.В. Петровского продолжил начатые еще в студенческие годы научные исследования в области физиологии и патологии лимфообращения. В 1976 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Роль лимфатических сосудов в регуляции объема циркулирующей плазмы и крови».

С 1976 года В.Д. Захарченко работал ассистентом кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии. В эти годы, владея техникой физиологического эксперимента, под руководством заведующего кафедрой профессора Х.С. Бикмухаметовой активно включился в научные исследования кафедры.

Летом 1975 г. по собственной инициативе ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии В.Д. Захарченко работал в Астраханской области комиссаром зонального выездного студенческого отряда. В 1976-1977 гг. в качестве врача республиканского строительного отряда выезжал на строительство Байкало-Амурской магистрали (БАМ).

В.Д. Захарченко в 1978 году был избран доцентом кафедры, а с 1986 по 1995 гг. руководил кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Башкирского медицинского

института. Научные исследования доцента В.Д. Захарченко и сотрудников кафедры были посвящены исследованиям терминального отдела сосудистого русла при экспериментальных патологических ситуациях (кровопотеря, ишемия миокарда, ожоговый шок, гепатоцеллюлярные повреждения). Одновременно проводились исследования, посвященные проблеме клинической и экспериментальной лимфологии. Был разработан метод хирургической коррекции системных нарушений лимфообращения и гемодинамики при острой коронарной недостаточности методом новокаиновой вагосимпатикокаротидной блокады по способу Х.С. Бикмухаметовой. Эти исследования были обобщены в методических рекомендациях для практической медицины и изданы Центральным ордена Ленина институтом усовершенствования врачей МЗ РСФСР (г. Москва). В дальнейшем апробированы в лечебных учреждениях БАССР. Доцентом В.Д. Захарченко собран экспериментальный материал и выполнена докторская диссертация на тему «Роль лимфатических сосудов в генезе расстройств кровообращения при острой ишемии миокарда», которая не была представлена к публичной защите.

В.Д. Захарченко автор более 250 научных работ, 4 рацпредложений, одного изобретения, одной монографии, учебно-методического пособия «Топографо-анатомические особенности и оперативная хирургия детского возраста», изданного Республиканским учебно-методическим кабинетом при МЗ РСФСР, 3 учебных видеофильмов.

За период работы в должности доцента и заведующего кафедрой В.Д. Захарченко привлек к научным исследованиям талантливую молодежь и подготовил через соискательство и аспирантуру 4 кандидата медицинских наук, которые в последующем стали докторами медицинских наук, профессорами.

В.Д. Захарченко был членом Президиума Ассоциации лимфологов России, членом проблемной комиссии АМН СССР «Венозное кровообращение и лимфообращение». Награжден правительственными наградами.

За период работы в институте доцент В.Д. Захарченко сочетал научно-педагогическую деятельность с многочисленными общественными и партийными поручениями: руководитель партийной группы кафедры, руководитель партийной группы педиатрического факультета, секретарь приемной экзаменационной комиссии, заместитель председателя группы народного контроля института, командир добровольной народной дружины института, проректор по административно-хозяйственной части (АХЧ), заместитель секретаря парткома института. Награжден Почетными грамотами Башкирского Обкома КПСС, ВЛКСМ, Астраханского Обкома КПСС, ЦК ВЛКСМ на БАМе. За активную работу по воспитанию и подготовке кадров в 1984 году награжден значком «Отличник здравоохранения СССР».

С момента основания в 2006 г. научного журнала «Медицинский вестник Башкортостана», рецензируемого ВАК по докторским и кандидатским диссертациям, В.Д. Захарченко активно работал в редакции журнала. С 2007 по 2011 гг. он возглавлял редакцию и сформировал ее коллектив.

Владимир Дмитриевич Захарченко останется в сердцах сотрудников нашего университета как прекрасный исследователь, неутомимый организатор и наставник, благодаря энергии и влиянию которого сформировались многие ученые нашего университета. В биографии В.Д. Захарченко как яркой выдающейся личности прослеживается интересная судьба исследователя, ученого, врача-хирурга БГМУ.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета
Коллектив профессорско-преподавательского состава университета
Редакция научно-практического журнала «Медицинский вестник Башкортостана»*

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах с указанием автора, ответственного за переписку**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы; 12) references. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Для литературного обзора - не менее 50 источников** Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например [3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисовочными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.
- Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.
- Диаграммы в тексте должны быть представлены с возможностью корректировки параметров при необходимости в процессе верстки.

Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

✓ **Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.**

✓ **Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.**

✓ **В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.**

✓ **Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.**

✓ **На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.**

✓ **Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.**

✓ **С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>**

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Дата выхода 11.06.2025 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 13,14. Тираж 500 экз. Заказ № 45.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России